Dengue hémorragique

Diagnostic, traitement, prévention et lutte

Deuxième édition

Organisation mondiale de la Santé
Genève

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS), créée en 1948, est une institution spécialisée des Nations Unies qui agit en tant qu'autorité directrice et coordinatrice pour toutes les questions internationales de santé et de santé publique. Elle est tenue par sa Constitution de fournir des informations et des avis objectifs et fiables dans le domaine de la santé humaine, fonction dont elle s'acquitte en partie grâce à son vaste programme de publications.

Dans ses publications, l'Organisation s'emploie à soutenir les stratégies sanitaires nationales et aborde les problèmes de santé publique les plus urgents dans le monde. Afin de répondre aux besoins de ses Etats Membres, quel que soit leur niveau de développement, l'OMS publie des manuels pratiques, des guides et du matériel de formation pour différentes catégories d'agents de santé, des lignes directrices et des normes applicables au niveau international, des bilans et analyses des politiques et programmes sanitaires et de la recherche en santé, ainsi que des rapports de consensus sur des thèmes d'actualité dans lesquels sont formulés des avis techniques et des recommandations à l'intention des décideurs. Ces ouvrages sont étroitement liés aux activités prioritaires de l'Organisation, à savoir la prévention et l'endiguement des maladies, la mise en place de systèmes de santé équitables fondés sur les soins de santé primaires et la promotion de la santé individuelle et collective. L'accession de tous à un meilleur état de santé implique l'échange et la diffusion d'informations tirées du fonds d'expérience et de connaissance de tous les Etats Membres ainsi que la collaboration des responsables mondiaux de la santé publique et des sciences biomédicales.

Pour qu'informations et avis autorisés en matière de santé soient connus le plus largement possible, l'OMS veille à ce que ses publications aient une diffusion internationale et elle encourage leur traduction et leur adaptation. En aidant à promouvoir et protéger la santé ainsi qu'à prévenir et à combattre les maladies dans le monde, les publications de l'OMS contribuent à la réalisation du but premier de l'Organisation - amener tous les peuples au niveau de santé le plus élevé possible.

Dengue hémorragique

Diagnostic, traitement, prévention et lutte

DEUXIÈME ÉDITION

Organisation mondiale de la Santé
Genève
1998

Catalogage à la source: Bibliothèque de l'OMS
Dengue hémorragique: diagnostic, traitement, prévention et lutte. – 2e ed.
1. Dengue - diagnostic 2. Dengue - thérapeutique 3. Dengue - prévention et contrôle

ISBN 92 4 254500 7 (Chassification NLM: WA 528)

L'Organisation mondiale de la Santé est toujours heureuse de recevoir des demandes d'autorisation de reproduire ou de traduire ses publications, en partie ou intégralement. Les demandes à cet effet et les demandes de renseignements doivent être adressées au Bureau des Publications, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse, qui se fera un plaisir de fournir les renseignements les plus récents sur les changements apportés au texte, les nouvelles éditions prévues et les réimpressions et traductions déjà disponibles.

© **Organisation mondiale de la Santé, 1998**

Les publications de l'Organisation mondiale de la Santé bénéficient de la protection prévue par les dispositions du Protocole N° 2 de la Convention universelle pour la Protection du Droit d'Auteur. Tous droits réservés.
Les appellations employées dans cette publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part du Secrétariat de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites.
La mention de firmes et de produits commerciaux n'implique pas que ces firmes et produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé de préférence à d'autres. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

Composé en Egypte
Imprimé à Singapour
96/10856 Shalaby/SNP–3500

Table des matières

		Pages
Préface		vii
Chapitre 1.	**Généralités**	1
	La dengue dans les Régions OMS de l'Asie du Sud-Est et du Pacifique occidental	1
	Les flambées de dengue dans les Amériques	4
	La dengue dans les Régions OMS de l'Afrique et de la Méditerranée orientale	4
	Conséquences économiques de la dengue	5
	Caractéristiques des flambées de dengue hémorragique	5
	Transmission du virus de la dengue	7
	Le virus	7
	Les vecteurs	9
	L'hôte	9
	Anatomopathologie	10
	Pathogénie de la dengue hémorragique/dengue avec syndrome de choc	11
Chapitre 2.	**Diagnostic clinique**	12
	Dengue	12
	Dengue hémorragique	13
	Dengue avec syndrome de choc	15
	Résultats de laboratoire	16
	Complications et manifestations inhabituelles	17
	Définition du cas de dengue	18
	Définition du cas de dengue hémorragique	19
	Définition du cas de dengue avec syndrome de choc	21
	Aide au diagnostic de dengue hémorragique/dengue avec syndrome de choc	21
	Clinique	21
	Laboratoire	21
	Cas notifiables de dengue hémorragique et de dengue avec syndrome de choc	22
	Degrés de gravité de la dengue hémorragique	22
	Diagnostic différentiel de la dengue hémorragique	23
Chapitre 3.	**Traitement**	24
	Perte de plasma	24

Dengue hémorragique 25
Exemple de remplissage vasculaire 26
Indications de l'hospitalisation 27
Dengue avec syndrome de choc 29
Remplacement immédiat des pertes plasmatiques 29
Remplacement continu des pertes plasmatiques ultérieures 29
Correction des troubles électrolytiques et métaboliques 30
Sédatifs 31
Oxygénothérapie 31
Transfusion sanguine 31
Tests de laboratoire indispensables 32
Surveillance des malades en état de choc 32
Manifestations inhabituelles de la dengue hémorragique 32
Arbres décisionnels relatifs aux traitements ambulatoires et hospitaliers 33
Critères régissant la sortie de l'hôpital 33

Chapitre 4. Diagnostic de laboratoire 34
Cinétique de la réplication du virus de la dengue et de la réponse de l'hôte 34
Recueil et manipulation des prélèvements 36
Méthodes de recueil des prélèvements: tubes ou flacons 37
Méthodes de recueil des prélèvements: papier filtre 37
Manipulation des prélèvements pour culture virale 38
Approche diagnostique: détection du virus ou sérologie 38
Mesures de sécurité au laboratoire 40
Aspects techniques relatifs aux tests utilisables 41
Isolement du virus 41
Détection des antigènes dans des tissus fixés 43
Transcription inverse-amplification génique de l'ARN du virus de la dengue 43
Tests sérologiques 44
MAC-ELISA 44
Epreuve d'inhibition de l'hémagglutination (IH) 46
Tests de neutralisation 48
Titrage immunologique par Dot-Blot 48
Epreuve de fixation du complément 48

Chapitre 5. Vecteur: surveillance et lutte 49
Surveillance 49
Lutte antivectorielle 51
Méthodes d'aménagement de l'environnement 52
Amélioration de l'approvisionnement en eau et du stockage de l'eau 54
Gestion des déchets solides 54
Modification des gîtes larvaires créés par l'homme 55

Lutte chimique 55
Méthodes d'application 55
Directives relatives à la lutte chimique 57
Mesures de sécurité applicables à la lutte chimique 58
Surveillance de la sensibilité aux insecticides 59
Protection individuelle 59
Lutte biologique 59
Lutte intégrée 60

Chapitre 6. Surveillance de la maladie et lutte contre les flambées 62
Facteurs qui majorent les risques de flambées de dengue hémorragique 62
Surveillance de la dengue 63
Surveillance des maladies fébriles 63
Identification des cas de dengue hémorragique 63
Notification des cas aux autorités sanitaires 64
Surveillance d'*Aedes* 64
Surveillance virologique 64
Elaboration de plans d'urgence en cas d'épidémie 65
Lutte contre la dengue hémorragique 65
Plan d'urgence contre les moustiques 65
Prise en charge clinique 66
Prévention des flambées de dengue hémorragique 67
Echange d'informations 68

Chapitre 7. Soins de santé primaires 69
Identification des cas de dengue hémorragique 69
Prise en charge des malades 70
Recueil de prélèvements pour examen au laboratoire 70
Lutte antivectorielle 70

Annexe 1. Pays ou territoires connus pour avoir enregistré des cas de dengue ou de dengue hémorragique, par Région OMS, 1975–1996 72
Annexe 2. Fiche journalière d'enregistrement pour la dengue hémorragique 74
Annexe 3. Arbre décisionnel relatif aux soins ambulatoires 76
Annexe 4. Arbre décisionnel relatif aux soins hospitaliers 77
Annexe 5. Fiche de demande d'analyse au laboratoire des arbovirus (examen sur papier-filtre) 78
Annexe 6. Centres collaborateurs OMS 80
Annexe 7. Fiche de notification des cas de dengue hémorragique 83
Annexe 8. Dengue hémorragique: liste de contrôle pour la prise en charge des flambées, la surveillance et la notification 84

Préface

La dengue, en particulier sous sa forme hémorragique, figure parmi les plus importantes des maladies nouvelles et émergentes par son impact sur la santé publique et est considérée comme la plus grave des maladies virales transmises par des arthropodes. Depuis le début des années 70, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) participe activement à l'élaboration et à la promotion de stratégies de traitement et de lutte applicables à la dengue. En 1986, elle a publié un guide sur la dengue hémorragique consacré au diagnostic, au traitement et aux moyens de lutte; cet ouvrage a obtenu un grand succès et est reconnu à l'échelle internationale comme faisant autorité.

Dans sa résolution WHA46.31, la Quarante-Sixième Assemblée mondiale de la Santé a confirmé, en 1993, que la lutte contre la dengue devait figurer parmi les priorités de l'OMS. Des stratégies mondiales et régionales insistant sur la nécessité d'une prévention efficace, d'une surveillance active et d'une préparation aux flambées ont depuis été élaborées. Trois bureaux régionaux de l'OMS ont récemment publié des ouvrages sur la dengue: en 1993, le Bureau régional de l'Asie du Sud-Est (SEARO) a publié *Monograph on dengue/ dengue haemorrhagic fever;* en 1994, le Bureau régional des Amériques (PAHO) a publié *Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: guidelines for prevention and control;* et en 1995, le Bureau régional du Pacifique occidental (WPRO) a publié *Guidelines for dengue surveillance and mosquito control.*

Cette deuxième édition du manuel de 1986 a été préparée dans le but de diffuser auprès des praticiens de santé, du personnel de laboratoire, des agents de lutte contre les vecteurs et des responsables de santé publique, des informations pratiques sur la dengue et la dengue hémorragique valables à l'échelle mondiale. Elle présente de façon détaillée des recommandations éprouvées et faciles à suivre pour le diagnostic et le traitement de la dengue et de la dengue hémorragique et situe dans une perspective mondiale l'histoire de cette maladie et les activités de prévention, de surveillance et de lutte. Tout en conservant la structure de la première édition, le présent volume donne des informations nouvelles, notamment en ce qui concerne les méthodes de diagnostic de laboratoire, la surveillance des vecteurs et la lutte anti-vectorielle.

Comme les autres publications régionales de l'OMS, cet ouvrage a été examiné par de nombreux experts appartenant ou non à l'OMS, et a bénéficié

des travaux de plusieurs réunions internationales consacrées à divers aspects du problème mondial de la dengue. L'OMS remercie en particulier les Drs Natth Bhamarapravati, Duane Gubler, Scott Halstead, Bruce Innis, Suchitra Nimmanitya et David Vaughn de leur précieuse contribution. Elle espère que cette publication contribuera à réduire la morbidité et la mortalité dues à la dengue, et continuera à faire autorité auprès des spécialistes et des chercheurs.

CHAPITRE 1

Généralités

La dengue est une maladie fébrile aiguë d'origine virale dont les signes d'appel sont souvent les suivants: céphalées, douleurs osseuses, articulaires ou musculaires, éruptions cutanées et leucopénie. La dengue hémorragique (DH) se caractérise par l'apparition de quatre grandes manifestations cliniques: forte fièvre, phénomènes hémorragiques, souvent accompagnés d'une hépatomégalie et, dans les cas graves, de signes de collapsus cardio-vasculaire. Les malades peuvent alors présenter un choc hypovolémique résultant d'une fuite plasmatique; c'est ce que l'on appelle la dengue avec syndrome de choc (DSC), qui peut être mortelle.

On a rapporté des épidémies de dengue[1] ou de maladies ressemblant à la dengue durant tout le XIX^{e} siècle et le début du XX^{e} siècle dans les Amériques, en Europe méridionale, en Afrique du Nord, en Méditerranée orientale, en Asie et en Australie, ainsi que sur diverses îles de l'Océan Indien, du Pacifique et du Pacifique Sud et des Caraïbes. Comme on le verra plus loin, l'incidence et l'extension de la dengue et de la dengue hémorragique ont régulièrement augmenté ces quarante dernières années et en 1996, 2,5 à 3 milliards de personnes vivaient dans des régions où il pouvait y avoir un risque de transmission du virus de la dengue. On estime à 20 millions le nombre annuel de cas d'infection par le virus de la dengue, et à environ 24 000 le nombre de décès dus à cette maladie. On trouvera à l'annexe 1 la liste des pays et territoires, par Région de l'OMS, où l'on a recensé des cas de dengue ou de dengue hémorragique entre 1975 et 1996. La figure 1.1 est une carte de répartition de ces cas. Le tableau 1.1 indique le nombre de cas notifiés de dengue et de dengue hémorragique pour la période 1956–1995.

La dengue dans les Régions OMS de l'Asie du Sud-Est et du Pacifique occidental

La maladie aujourd'hui connue sous le nom de dengue hémorragique a été identifiée pour la première fois aux Philippines en 1953. L'étiologie de ce syndrome a été reliée au virus de la dengue lorsqu'en 1956 on a isolé chez des malades les sérotypes 2, 3 et 4 de ce dernier, toujours aux Philippines; deux ans plus tard, des virus de la dengue de divers types ont été isolés chez des malades

[1] Dans le présent ouvrage, le terme «dengue» désigne la maladie sous toutes ses formes. Les abréviations DH et DSC désignent des formes spécifiques.

Fig. 1.1
Répartition générale de la dengue et/ou dengue hémorragique, 1975–1996

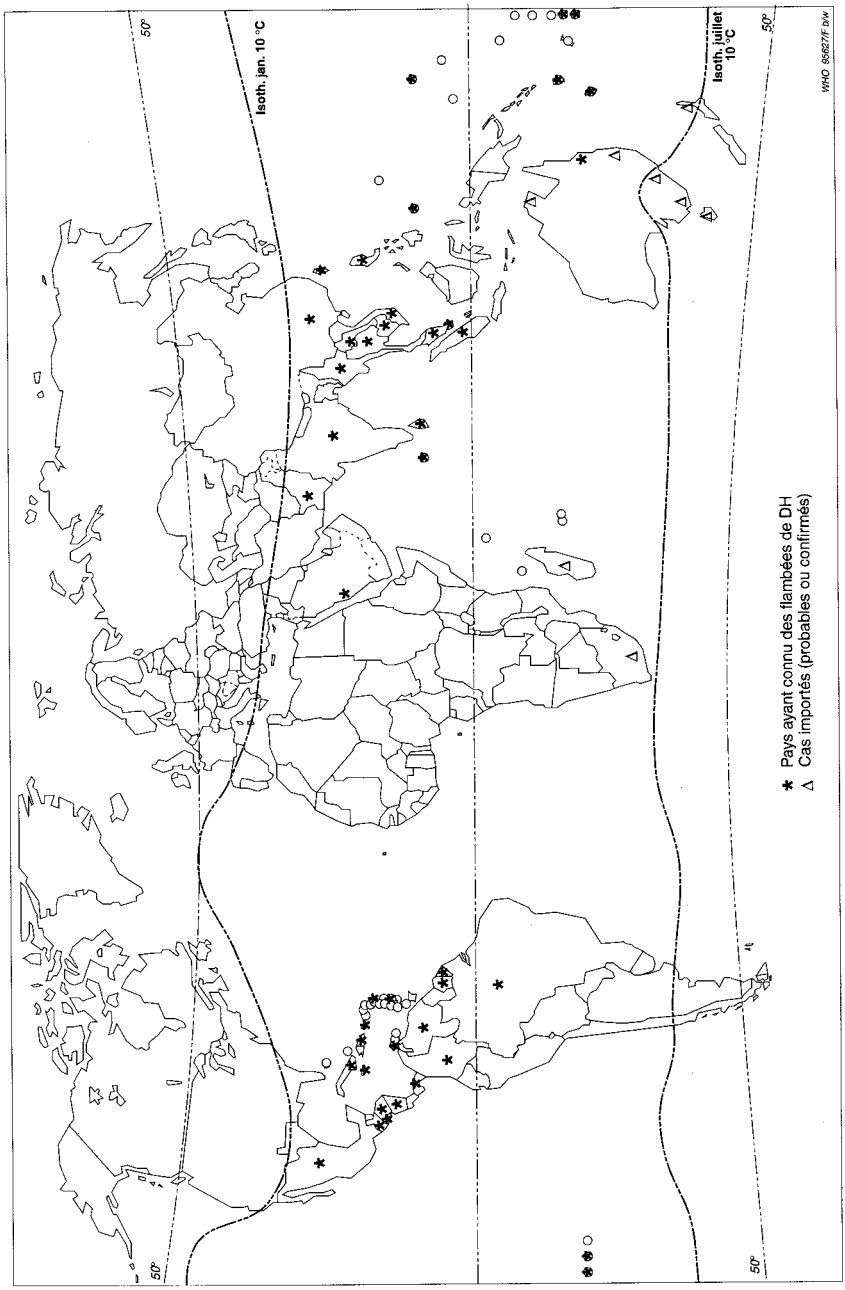


Tableau 1.1
Rapports mondiaux sur la dengue et la dengue hémorragique, 1956–1995[a]

Période	Nombre d'années	Nombre de cas	Nombre moyen de cas par an
1956–1980	25	1 547 760	61 910
1981–1985	5	1 304 305	260 861
1986–1990	5	1 776 140	355 228
1991–1995	5	1 704 050	340 810

[a] Chiffres obtenus à partir des rapports des Bureaux régionaux de l'OMS (AMRO, SEARO et WPRO).

au cours d'une épidémie à Bangkok, en Thaïlande. Au cours des trois décennies qui ont suivi, la DH/DSC a été retrouvée au Cambodge, en Chine, en Inde, en Indonésie, en Malaisie, aux Maldives, au Myanmar, en République démocratique populaire lao, à Singapour, au Sri Lanka, au Viet Nam et dans plusieurs groupes d'îles du Pacifique.

Dans les années 60 et 70, la DH/DSC a peu à peu commencé à poser des problèmes sanitaires, se propageant des grandes villes vers les villes moyennes et les petites villes dans les pays d'endémie. Des caractéristiques saisonnières et épidémiques cycliques sont apparues avec de grandes flambées tous les 2 à 3 ans. Au cours de cette période, 1 070 207 cas et 42 808 décès ont été notifiés, principalement chez les enfants. Les années 80 ont été surtout marquées, dans les pays d'endémie (Chine, Indonésie, Malaisie, Myanmar, Philippines, Thaïlande et Viet Nam) par une propagation périphérique de la DH/DSC, allant jusqu'à toucher les villages ruraux. Des flambées exceptionnellement importantes se sont produites au Viet Nam (354 517 cas en 1987) et en Thaïlande (174 285 cas en 1987). Le nombre total de personnes ayant contracté une DH/DSC mortelle dans l'ensemble des pays des Régions du Pacifique occidental et de l'Asie du Sud-Est a été respectivement de 1 946 965 et 23 793 pour cette décennie. Les nouvelles apparitions épidémiologiquement importantes de la DH/DSC ont été enregistrées en Chine (1985), aux Maldives (1985), en Inde (1988), en Nouvelle-Calédonie (1988), au Sri Lanka (1989) et à Tahiti (1989). Ce qui s'est passé en Inde et au Sri Lanka est particulièrement intéressant, la surveillance virologique ayant établi la transmission endémique des quatre sérotypes du virus de la dengue, accompagnée de cas de dengue, mais pas de DH/DSC, avant l'apparition des épidémies susmentionnées.

Dans chacun des pays de ces Régions où la DH est devenue endémique, on a observé plus ou moins la même séquence d'événements; la transmission fréquente du virus de la dengue, d'abord associée à des cas sporadiques de DH, a été suivie par des épidémies de DH dont la fréquence a progressivement augmenté, jusqu'à ce que des cas de DH soient notifiés pratiquement chaque année, et que de grandes épidémies se produisent tous les 3 à 5 ans. Les quatre sérotypes de la dengue sont présents dans ces deux Régions, et l'accroissement des voyages internationaux a permis d'introduire rapidement de nouvelles souches virales et de nouveaux sérotypes dans des populations sensibles. Dans de nombreux pays, la dengue et la dengue hémorragique sont surtout des

maladies infantiles puisque les enfants représentent le groupe d'individus sensibles le plus important dans les populations à risque. On observe également de plus en plus de cas de dengue, et parfois de dengue hémorragique, chez les voyageurs. La dengue hémorragique pose désormais d'importants problèmes de santé publique dans la plupart des pays tropicaux de l'Asie du Sud-Est et du Pacifique occidental. Elle figure parmi les dix principales causes d'hospitalisation et de décès chez l'enfant dans au moins huit pays tropicaux d'Asie.

Les flambées de dengue dans les Amériques

Jusqu'en 1981, seuls des cas présumés de dengue hémorragique sporadiques avaient été rapportés dans les Amériques, même si des épidémies de dengue classique s'étaient produites dans les Caraïbes et le nord de l'Amérique du Sud en 1963–1964, 1968–1969, 1972–1975 et 1977–1978. Toutefois, en 1981, une flambée de DH/DSC s'est déclarée à Cuba, marquant l'apparition de la DH dans la Région des Amériques. Au cours de cette épidémie, 344 203 cas de dengue ont été notifiés, dont 10 312 cas graves selon les critères de l'OMS (degrés III et IV; voir chapitre 2). Au cours de la même épidémie, on a enregistré 158 décès, dont 101 chez des enfants. En 3 mois, 116 143 personnes ont été hospitalisées. La seconde grande épidémie de DH/DSC dans la Région s'est produite au Venezuela, d'octobre 1989 à avril 1990. En outre, l'épidémie est réapparue au cours du second semestre de 1990 puis chaque année jusqu'en 1993 inclusivement. Au total, 11 260 cas de dengue hémorragique et 136 décès ont été notifiés au Venezuela entre 1989 et fin 1993. On a isolé les sérotypes 1, 2 et 4 du virus de la dengue au cours de ces épidémies.

Des cas de dengue hémorragique ou de syndromes ressemblant à la dengue hémorragique ont été notifiés pratiquement chaque année dans les Amériques depuis 1981. Les pays ou territoires touchés sont les suivants: Aruba, Barbade, Brésil, Colombie, El Salvador, Guadeloupe, Guatemala, Guyane française, Honduras, Jamaïque, Mexique, Nicaragua, Panama, Porto Rico, République dominicaine, Sainte-Lucie, Suriname et Venezuela. On a signalé des cas de dengue dans pratiquement tous les pays d'Amérique latine à l'exception possible de l'Argentine, du Chili et de l'Uruguay et il semble que la DH/DSC devienne progressivement endémique dans plusieurs pays des Amériques, suivant en cela la tendance observée en Asie. L'augmentation très nette du nombre de cas de DH/DSC observée dans plusieurs pays d'Asie au cours des trente dernières années illustre très clairement ce à quoi on peut s'attendre dans les Amériques.

La dengue dans les Régions OMS de l'Afrique et de la Méditerranée orientale

Tous les pays dans lesquels il y a transmission du virus de la dengue peuvent être considérés comme susceptibles de voir des flambées de dengue hémorragique et, si l'on ne dispose proportionnellement que de peu d'informations concernant la dengue et la dengue hémorragique dans les Régions de l'Afrique et de la Méditerranée orientale, il ne fait néanmoins aucun doute que ces

affections y constituent un risque croissant. La dengue est répandue en Afrique tropicale et apparaît épisodiquement dans les régions tempérées d'Afrique du Nord et dans les régions méditerranéennes de l'Europe. Depuis 1967, on a signalé le virus de la dengue en Angola, en Arabie saoudite, au Burkina Faso, aux Comores, en Côte d'Ivoire, à Djibouti, en Ethiopie, au Ghana, en Guinée, au Kenya, à Madagascar, à Maurice, au Mozambique, au Nigéria, au Pakistan, en République démocratique du Congo, en République-Unie de Tanzanie, à la Réunion, au Sénégal, aux Seychelles, au Sierra Leone, en Somalie et au Soudan. Certaines flambées ont touché une importante fraction de la population, telle par exemple la flambée de 1993 aux Comores (sérotype 1), au cours de laquelle on a estimé que plus de 60 000 personnes avaient contracté la dengue. L'apparition de la dengue au Pakistan en 1994 a constitué la première épidémie de DH dans ces Régions.

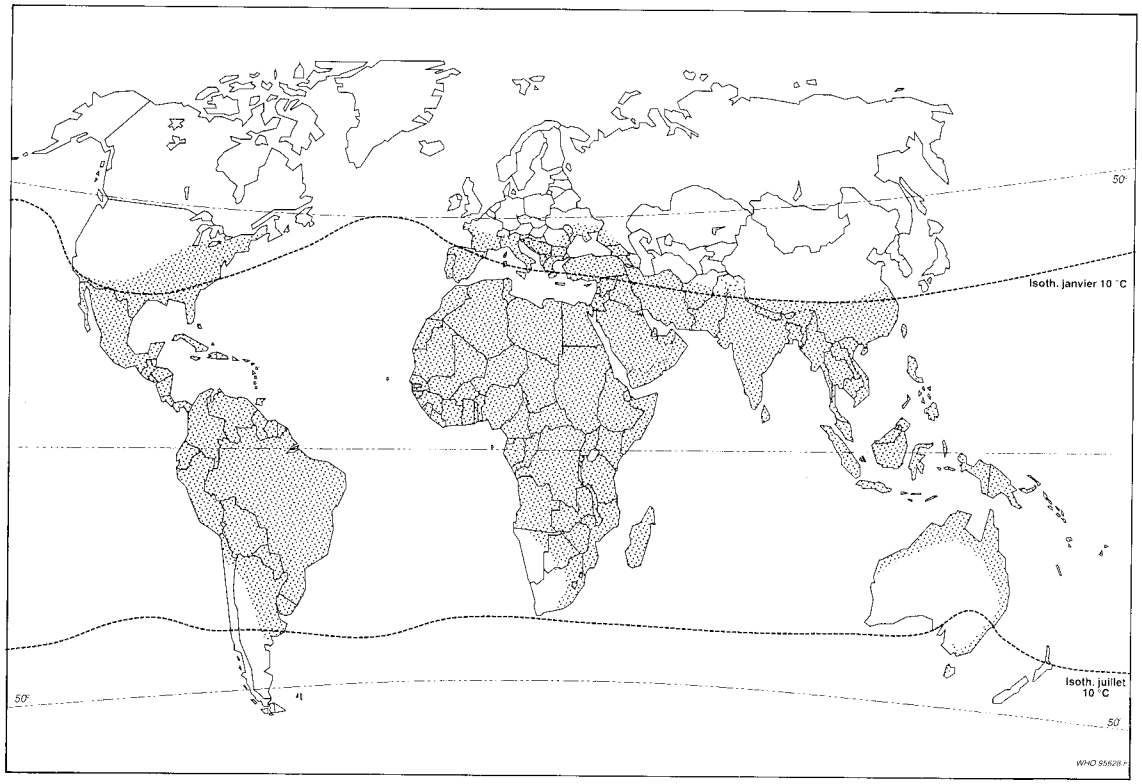
Conséquences économiques de la dengue

Il existe peu d'études sur les conséquences économiques de la dengue et de la dengue hémorragique/dengue avec syndrome de choc. Les enfants sont le plus souvent atteints de DH/DSC, avec une durée moyenne d'hospitalisation de 5 à 10 jours dans les cas graves. Les sujets gravement atteints nécessitent des soins intensifs, notamment l'administration intraveineuse de liquides, des transfusions de sang ou de plasma et des médicaments et il arrive que des adultes n'aillent pas travailler pour pouvoir s'occuper de leurs enfants. Chaque malade atteint de dengue engendre donc des coûts directs et indirects, qui vont de difficultés causées par un enfant (ou un adulte) présentant une dengue non compliquée, au coût important d'une hospitalisation et de la perte de jours de travail. Par ailleurs, s'y ajoutent les coûts pour les municipalités locales des activités de lutte antivectorielle et souvent, la baisse des revenus du tourisme en ces occasions. Le coût de l'épidémie de DH/DSC qui a sévi à Cuba en 1981 a été estimé à environ USD 103 millions, si l'on inclut le coût des mesures de lutte (USD 43 millions) et des services médicaux (USD 41 millions). Autre exemple, on estime que les épidémies de dengue et de DH/DSC survenues à Porto Rico depuis 1977 ont coûté USD 150 à 200 millions. L'estimation des coûts directs de l'épidémie de DH/DSC de 1987 en Thaïlande, compte tenu des hospitalisations et des mesures de démoustication, a été de USD 16 millions. D'après un rapport de 1995, le coût économique annuel de la DH dans ce pays va de USD 19 millions à USD 51 millions selon l'intensité de la transmission. S'il est difficile de calculer le coût exact de chaque épidémie, il ne fait aucun doute que la dengue, la dengue hémorragique et la dengue avec syndrome de choc pèsent lourdement sur l'économie des sociétés touchées.

Caractéristiques des flambées de dengue hémorragique

Si les premières flambées de dengue hémorragique semblent être apparues soudainement aux Philippines et en Thaïlande, les études rétrospectives indiquent qu'elles ont probablement été précédées d'une période, de l'ordre

Fig. 1.2
Répartition approximative actuelle et potentielle d'*Aedes aegypti*[a]



[a] La bande située entre les isothermes 10 °C représente la répartition potentielle.

protéine d'enveloppe. L'ordre des protéines codées est le suivant: 5'-C-prM (M)-E-NS1-NS2A-NS2B-NS3-NS4A-NS4B-NS5–3'.

Les vecteurs

Aedes aegypti est une espèce que l'on trouve dans les zones tropicales et subtropicales du monde entier, en général entre 35° de latitude nord et 35° de latitude sud, ce qui correspond approximativement à l'isotherme hivernal de 10 °C comme on le voit sur la figure 1.2. Bien qu'on ait retrouvé cette espèce jusqu'à 45° de latitude nord, ces invasions se produisent pendant l'été et les moustiques ne survivent pas à l'hiver. La répartition d'*Aedes aegypti* est également limitée par l'altitude. On ne le trouve généralement pas au-dessus de 1000 m, mais on l'a déjà signalé en Inde à 2121 m, en Colombie à 2200 m, où la température annuelle moyenne est de 17 °C et en Erythrée à 2400 m. *Ae. aegypti* est l'un des moustiques vecteurs les plus efficaces des arbovirus, parce qu'il est très anthropophile et prospère à proximité immédiate de l'homme, vivant souvent à l'intérieur des habitations. Des flambées de dengue ont également été attribuées à *Ae. albopictus, Ae. polynesiensis* et à plusieurs espèces du complexe *Ae. scutellaris*. Chacune de ces espèces a sa propre répartition géographique; cependant, ce sont des vecteurs d'épidémie moins efficaces qu'*Aedes aegypti*. Si une transmission verticale (probablement transovarienne) du virus de la dengue a été mise en évidence au laboratoire et sur le terrain, l'importance réelle de ce phénomène dans la nature n'a pas été établie. Le fait que les œufs d'*Aedes aegypti* peuvent résister à de longues périodes de dessiccation, dépassant parfois un an, est un facteur qui vient compliquer l'éradication de ce vecteur.

L'hôte

Chez l'homme, chacun des quatre sérotypes du virus de la dengue a été associé à la dengue et à la dengue hémorragique. Des études menées à Cuba et en Thaïlande ont constamment révélé une association très nette entre l'infection due à DEN–2 et la DH/DSC, mais lors des épidémies de 1976–1978 en Indonésie, de 1980–1982 en Malaisie et de 1989–1990 à Tahiti, et à partir de 1983 en Thaïlande, le sérotype qui a dominé chez les malades gravement atteints était le DEN–3. Lors des flambées de 1984 au Mexique, de 1986 à Porto Rico et de 1989 en El Salvador, on a le plus souvent isolé DEN–4 chez les sujets atteints de DH. La DSC se produit avec une fréquence plus élevée dans deux groupes immunologiquement définis, les enfants ayant déjà eu la dengue auparavant, et les nourrissons ayant des taux d'anticorps antidengue maternels fortement abaissés. La phase aiguë de l'infection, après une période d'incubation de 3 à 14 jours, dure environ 5 à 7 jours et est suivie d'une réponse immunitaire. L'atteinte initiale engendre une immunité à vie contre le sérotype infectant, mais ne confère qu'une protection temporaire et partielle contre les trois autres sérotypes et des infections secondaires ou successives sont possibles dans un délai assez bref. La transmission du virus de la dengue de l'homme

infecté aux moustiques qui se nourrissent est déterminée par l'intensité et la durée de la virémie chez l'hôte; les personnes dont la virémie est élevée transmettent une dose infectieuse de virus plus élevée au moustique lors du repas de sang, ce qui entraîne normalement l'infection d'un plus grand nombre de moustiques, même si de très faibles concentrations de virus dans le sang peuvent être infectieuses pour certains moustiques vecteurs.

Anatomopathologie

Chez tous les sujets morts de DH, l'autopsie révèle un certain degré d'hémorragie; celle-ci touche, par ordre de fréquence, la peau et les tissus sous-cutanés, les muqueuses des voies digestives, le cœur et le foie. L'hémorragie gastro-intestinale peut être sévère, mais on n'observe que rarement des hémorragies sous-arachnoïdiennes ou cérébrales. Un épanchement séreux riche en protéines (principalement en albumine) s'observe fréquemment dans les cavités pleurales et abdominales, mais est plus rare dans la cavité péricardique.

En microscopie optique, on n'observe aucune modification significative des parois vasculaires. Les capillaires et les veinules des organes touchés peuvent présenter des épanchements extravasculaires par diapédèse et hémorragie périvasculaire, avec infiltration périvasculaire par des lymphocytes et des mononucléaires.Chez des sujets ayant eu de graves hémorragies, on a reconnu des signes morphologiques de formation intravasculaire de caillots dans les petits vaisseaux.

Dans la plupart des cas mortels, les tissus lymphoïdes révèlent une activité accrue des lymphocytes B, avec une prolifération intense des cellules plasmatiques et lymphoblastoïdes, et des centres germinatifs très actifs. Tout indique qu'on est en présence d'une prolifération des grands lymphoblastes et d'un renouvellement considérable des lymphocytes. Celui-ci se manifeste par une réduction de la pulpe splénique blanche, une lymphocytolyse et une phagocytose lymphocytaire marquée.

Dans le foie, on observe une nécrose focale des cellules hépatiques, une tuméfaction, l'apparition de corps de Councilman et une nécrose hyaline des cellules de Kupffer. Il y a prolifération des mononucléaires et plus rarement des polynucléaires, au niveau des capillaires sinusoïdes et parfois dans les espaces portes. Les lésions hépatiques ressemblent classiquement à celles que l'on observe dans les 72 à 96 heures suivant une infection par le virus de la fièvre jaune, lorsque les cellules parenchymateuses n'ont pas encore subi d'importantes altérations.

A l'autopsie, on a retrouvé des antigènes du virus de la dengue essentiellement dans le foie, la rate, le thymus, les ganglions lymphatiques et les cellules pulmonaires. On a également isolé le virus dans la moelle osseuse, le cerveau, le cœur, les reins, le foie, les poumons, les ganglions lymphatiques et le tractus digestif.

On a effectué des études anatomopathologiques sur des biopsies de moelle osseuse, de reins et de peau de sujets n'ayant pas succombé à la dengue

hémorragique. Dans la moelle osseuse, on a observé une baisse générale de l'activité hématopoïétique, qui a repris rapidement dès que la fièvre est tombée. Les études sur le rein ont montré la présence d'une glomérulonéphrite bénigne du type à complexes immuns, qui disparaît en 3 semaines environ sans laisser de séquelles. Les biopsies réalisées au niveau des éruptions cutanées ont révélé des œdèmes périvasculaires des microvaisseaux terminaux des papilles dermiques, avec infiltration par des lymphocytes et des monocytes. On a retrouvé des phagocytes mononucléaires porteurs d'antigènes au voisinage de ces œdèmes. Des dépôts de complément, d'immunoglobuline et de fibrinogène sériques ont également été observés sur les parois des vaisseaux.

Pathogénie de la dengue hémorragique/dengue avec syndrome de choc

Deux modifications principales se produisent sur le plan physiopathologique en cas de DH/DSC. La première est une augmentation de la perméabilité vasculaire, qui provoque une fuite de plasma hors du compartiment vasculaire. Il en résulte une hémoconcentration, un pincement de la différentielle et d'autres signes de choc si la diminution du volume plasmatique devient critique. La seconde est un trouble de l'hémostase avec modifications vasculaires, thrombopénie et coagulopathie.

Un résultat constamment retrouvé en cas de DH/DSC est l'activation du complément, accompagnée d'une baisse importante des fractions C3 et C5. On ignore encore quels sont les médiateurs qui, dans le cas de la dengue, augmentent la perméabilité vasculaire, ainsi que le mécanisme précis des phénomènes hémorragiques; c'est pourquoi des études approfondies sont nécessaires. On a décrit des complexes immuns dans la dengue hémorragique, mais leur rôle n'a pas encore été établi.

Au niveau des plaquettes, on observe des déficits aussi bien qualitatifs que quantitatifs, à savoir que certaines plaquettes circulantes peuvent être «affaiblies» (incapables d'une fonction normale) au cours de la phase aiguë de la dengue hémorragique. Par conséquent, même avec une numération plaquettaire >100 000 par mm^3, un malade peut présenter un allongement du temps de saignement.

L'un des facteurs qui contribue peut-être au développement de la DH/DSC est l'accélération de la réplication virale dans les macrophages par des anticorps hétérotypiques. Lors d'infections secondaires par un virus d'un sérotype différent de celui à l'origine de la primo-infection, des anticorps présentant des réactions croisées mais ne permettant pas de neutraliser le virus, peuvent accroître le nombre de monocytes infectés, les complexes virus-anticorps se retrouvant dans ces cellules. Ce phénomène peut à son tour entraîner l'activation de lymphocytes cytotoxiques CD4 + et CD8 + présentant des réactions croisées. La libération rapide de cytokines due à l'activation des lymphocytes T et à la lyse des monocytes infectés par l'intermédiaire des lymphocytes cytotoxiques, peut être à l'origine de la fuite plasmatique et de l'hémorragie observées dans la dengue hémorragique.

CHAPITRE 2

Diagnostic clinique

Les infections par le virus de la dengue peuvent être asymptomatiques ou entraîner l'apparition d'un état fébrile indifférencié, d'une dengue, ou d'une dengue hémorragique (DH) avec fuite plasmatique pouvant entraîner un choc hypovolémique (dengue avec syndrome de choc, DSC) (Fig. 2.1).

Dengue

Le tableau clinique de la dengue dépend souvent de l'âge du malade. Le nourrisson et le jeune enfant peuvent être atteints d'une maladie fébrile indifférenciée, souvent accompagnée d'une éruption maculo-papuleuse. Les enfants plus âgés et les adultes présentent soit un syndrome fébrile bénin soit la maladie incapacitante classique à début brutal et forte fièvre (avec parfois 2 pics), céphalées sévères, douleurs rétro-orbitaires, myalgie et arthralgie, nausées et vomissements, éruption cutanée. Les hémorragies cutanées (pétéchies) ne sont pas rares. On constate habituellement une leucopénie et quelquefois une thrombopénie. La guérison peut être associée à des périodes de fatigue et de dépression prolongées, en particulier chez l'adulte.

Fig. 2.1
Manifestations de l'infection par le virus de la dengue

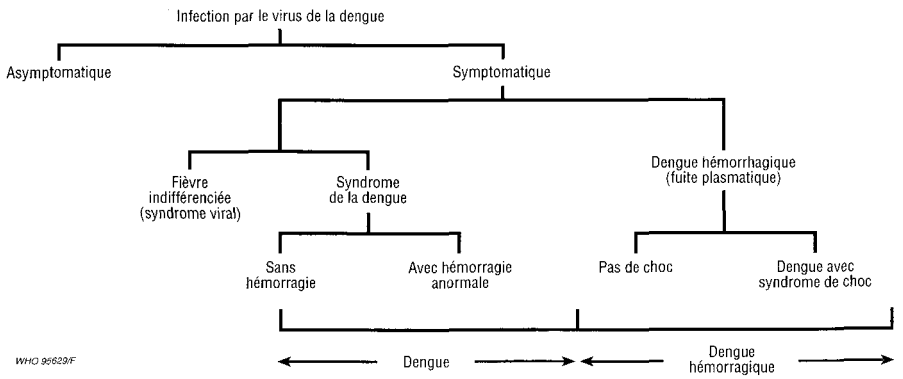


Tableau 2.1
Fréquence des manifestations observées dans les cas de dengue de forme classique chez l'adulte et dans les cas d'infections par les virus Chikungunya et de la dengue chez des enfants thaïlandais ayant un diagnostic de fièvre hémorragique [a]

Manifestations	Forme classique de la dengue chez l'adulte[b]	Fièvre à virus Chikungunya chez l'enfant thaïlandais	Dengue hémorragique chez l'enfant thaïlandais
Fièvre	++++	++++	++++
Signe du lacet positif	++	+++	++++
Pétéchies ou ecchymoses	+	++	++
Eruption pétéchiale confluente	0	0	+
Hépatomégalie	0	+++	++++
Eruption maculo-papuleuse	++	++	+
Myalgie/arthralgie	+++	++	+
Adénopathie	++	++	++
Leucopénie	++++	++++	++
Thrombopénie	++	+	++++
Choc	0	0	++
Saignement gastro-intestinal	+	0	+

[a] + = 1-25 % ; ++ = 26-50 % ; +++ = 51-75 % ; ++++ = 76-100 %.

[b] D'après Halstead S B et al. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1969 (modifié), 18 : 984-996; concerne principalement des adultes de race blanche.

Lors de certaines épidémies, la dengue peut être accompagnée de complications hémorragiques: épistaxis, saignement gingival, saignement gastro-intestinal, hématurie et ménorragie. Lors des flambées d'infection par DEN-1 survenues à Taiwan (Chine), les études ont montré que des hémorragies gastro-intestinales sévères pouvaient se produire chez des malades ayant un ulcère gastro-duodénal préexistant. En pareil cas, des hémorragies inhabituellement graves peuvent entraîner le décès. Cependant, le taux de létalité de la dengue est inférieur à 1%. Il importe de différencier les cas de dengue avec saignement inhabituel des cas de dengue hémorragique avec augmentation de la perméabilité vasculaire, cette dernière étant caractérisée par une hémoconcentration. Dans de nombreuses régions d'endémie, il faut également distinguer la dengue de la fièvre à virus Chikungunya, une autre maladie virale transmise par des vecteurs, présentant le même profil épidémiologique et une répartition géographique qui chevauche celle de la dengue dans la plus grande partie de l'Asie et du Pacifique (voir tableau 2.1).

Dengue hémorragique

Quatre grandes manifestations cliniques caractérisent les cas typiques de DH: forte fièvre, phénomènes hémorragiques, souvent accompagnés d'une hépatomégalie et d'un collapsus cardio-vasculaire. Il faut signaler comme résultat caractéristique des examens de laboratoire, une thrombopénie, tantôt

Tableau 2.2
Symptômes généraux non spécifiques observés chez les malades atteints d'une fièvre hémorragique due à la dengue ou au virus Chikungunya[a]

Symptômes	Dengue hémorragique(%)	Fièvre à virus Chikungunya
Pharynx congestif	96,8	90,3
Vomissements	57,9	59,4
Constipation	53,5	40,0
Douleurs abdominales	50,0	31,6
Céphalées	44,6	68,4
Adénopathies généralisées	40,5	30,8
Hyperhémie des conjonctives	32,8[b]	55,6[b]
Toux	21,5	23,3
Rhinite	12,8	6,5
Eruption maculo-papuleuse	12,1[b]	59,4[b]
Myalgie/arthralgie	12,0[b]	40,0[b]
Enanthème	8,3	11,1
Dysréflexie	6,7	0,0
Diarrhée	6,4	15,6
Rate palpable	6,3[c]	3,1[c]
Coma	3,0	0,0

[a] D'après : Nimmannitya, S. et al. *American journal of tropical medicine and hygiene*, 1969, 18 : 954-971 (modifié).

[b] Différence statistiquement significative.

[c] Nourrissons de moins de six mois.

modérée, tantôt accentuée, avec hémoconcentration concomitante. La principale modification d'ordre physiopathologique qui détermine la gravité de la maladie dans les cas de DH — et la différencie de la dengue — est la fuite plasmatique qui se manifeste par une élévation de l'hématocrite[1] (hémoconcentration), un épanchement séreux ou une hypoprotéinémie.

Les enfants atteints de DH présentent souvent une élévation brutale de la température, avec rougeur de la face, accompagnée d'autres symptômes généraux non spécifiques évoquant la dengue: anorexie, vomissements, céphalées, douleurs musculaires, osseuses et articulaires. Certains malades se plaignent de maux de gorge, et l'examen peut révéler un pharynx congestif, mais la rhinite et la toux sont rares. On peut observer des conjonctives légèrement hyperémiées (voir tableau 2.2). Une épigastralgie, une sensibilité du rebord costal droit et des douleurs abdominales généralisées sont fréquentes. La température est toujours élevée (>39 °C) pendant 2 à 7 jours. Elle peut atteindre parfois, 40 à 41 °C et entraîner des convulsions fébriles, surtout chez le nourrisson.

[1] Hématocrite = pourcentage du volume globulaire par rapport au volume de sang total.

Le phénomène hémorragique le plus courant consiste en un signe du lacet positif, des ecchymoses apparaissant facilement et des saignements aux points de ponction veineuse. Au début de la phase fébrile, on peut observer dans la plupart des cas de fines pétéchies disséminées sur les extrémités, les aisselles, la face et le voile du palais. L'épistaxis et le saignement gingival sont moins fréquents; on note parfois une hémorragie gastro-intestinale bénigne au cours de la phase fébrile.

Le foie est généralement palpable au début de la phase fébrile. Sa taille est variable: il peut être tout juste palpable ou bien s'étendre jusqu'à 2–4 cm au-dessous du rebord costal. Même s'il n'y a aucune corrélation entre la taille du foie et la gravité de la maladie, l'hépatomégalie est plus fréquente en cas de choc. Le foie est très sensible, mais en général on n'observe pas d'ictère. La splénomégalie n'est que rarement constatée chez les nourrissons; par contre, la radiographie peut révéler une rate hypertrophiée.

La phase critique de l'évolution de la maladie se situe à la fin de la phase fébrile. Au bout de 2 à 7 jours de fièvre, la défervescence rapide s'accompagne souvent de signes circulatoires de gravité variable. Le patient transpire abondamment, est agité, a les extrémités froides et présente de légères modifications du pouls et de la tension artérielle. Dans les cas les moins graves, ces changements reflètent des troubles circulatoires bénins et passagers, dus à une perte de plasma peu importante. De nombreux malades se rétablissent spontanément, ou après administration de solutions d'électrolytes pendant une courte période. Dans les cas plus graves, lorsque la perte plasmatique est importante, un état de choc s'installe et peut évoluer rapidement vers un coma profond et la mort s'il n'est pas correctement traité.

L'évolution de la maladie peut être améliorée par un diagnostic et un remplissage vasculaire précoces. La thrombopénie et l'hémoconcentration sont en général décelables avant la chute de la fièvre et l'installation de l'état de choc.

Dengue avec syndrome de choc

Lorsqu'il y a évolution vers un état de choc, l'état du malade se détériore brutalement après 2 à 7 jours de fièvre. Cette détérioration se produit au moment où la température retombe, ou peu après — c'est-à-dire entre le troisième et le septième jour de la maladie. On note des signes de défaillance circulatoire: la peau est froide, tachetée et congestionnée; on observe fréquemment une cyanose circumbuccale; le pouls s'accélère. Les malades, qui peuvent être au début dans un état léthargique, deviennent agités, puis tombent rapidement dans un état de choc critique. Ils se plaignent souvent de douleurs abdominales aiguës peu avant l'installation de l'état de choc.

Le syndrome de choc de la dengue est en général caractérisé par un pouls rapide et faible, avec un pincement de la différentielle (< 20 mmHg (2,7 kPa), quels que soient les chiffres tensionnels, par exemple 100/90 mmHg (13,3/12,0 kPa)) ou une hypotension, une peau froide et moite, le malade étant agité. Les sujets en état de choc risquent l'issue fatale s'ils ne reçoivent pas immédiatement un traitement approprié. Ils peuvent alors tomber dans un

état de choc profond, la tension artérielle et le pouls devenant imperceptibles. Cependant, la plupart des malades restent conscients presque jusqu'au stade terminal. L'état de choc dure peu de temps: le malade meurt dans les 12 à 24 heures, ou il se rétablit rapidement à la suite du remplissage vasculaire. L'examen physique ou la radiographie peuvent révéler un épanchement pleural ou une ascite. Non corrigé, le choc entraîne des complications avec acidose métabolique, saignements abondants dans le tube digestif et les autres organes, et le pronostic est alors très réservé. Les malades atteints d'hémorragie intracrânienne peuvent présenter des convulsions et un coma. On a parfois rapporté des encéphalopathies survenant en cas de troubles métaboliques et électrolytiques, ou d'hémorragie intracrânienne.

Une dengue avec syndrome de choc correctement traitée est suivie d'une convalescence brève qui n'est marquée par aucun événement particulier. Même en cas de choc profond, celui-ci une fois surmonté, les survivants se rétablissent en 2 à 3 jours, même si un épanchement pleural et une ascite sont encore visibles. Le retour de l'appétit et d'un débit urinaire suffisant sont de bon pronostic.

On observe fréquemment au cours de la convalescence de la DH une bradycardie ou une arythmie sinusales, accompagnées d'éruptions pétéchiales confluentes, avec petites zones circulaires de peau normale caractéristiques. Des éruptions maculo-papuleuses ou de type rubéolique sont moins fréquentes en cas de dengue hémorragique qu'en cas de dengue, et peuvent s'observer soit au début de la maladie, soit à la fin. En cas de dengue hémorragique, la maladie dure environ 7 à 10 jours. En général, elle n'entraîne aucune fatigue prolongée.

Résultats de laboratoire

La thrombopénie et l'hémoconcentration sont constamment retrouvées en cas de DH. Entre le troisième et le huitième jour de la maladie, la numération plaquettaire tombe habituellement au-dessous de 100 000 par mm^3, souvent juste avant ou en même temps que la modification de l'hématocrite. L'élévation de ce dernier, qui indique une fuite plasmatique, est toujours présente même s'il n'y a pas d'état de choc, mais est plus prononcée dans ce dernier cas. L'hémoconcentration avec une élévation de l'hématocrite de 20% ou davantage apporte la preuve définitive d'une augmentation de la perméabilité vasculaire et d'une fuite plasmatique. Il convient de noter que l'hématocrite peut être modifié par un remplissage vasculaire précoce ou par une hémorragie. La relation qui s'établit dans le temps entre la chute de la numération plaquettaire et l'élévation rapide de l'hématocrite semble être unique à la dengue hémorragique. Ces deux modifications interviennent avant que la fièvre ne tombe et que l'état de choc ne s'installe.

En cas de DH la numération leucocytaire est variable, pouvant aller de la leucopénie à une hyperleucocytose modérée, mais une chute de cette numération due à la diminution du nombre de neutrophiles s'observe pratiquement toujours vers la fin de la phase fébrile. Une hyperlymphocytose relative avec des lymphocytes atypiques s'observe communément avant que la

fièvre ne tombe ou que l'état de choc ne s'installe. Une légère albuminurie passagère est parfois présente et l'on retrouve souvent du sang occulte dans les selles. Dans la plupart des cas, le titrage des facteurs de coagulation et des facteurs fibrinolytiques révèle une diminution des taux sériques de fibrinogène, de prothrombine, de facteur VIII, de facteur XII et d'antithrombine III. On a noté dans certains cas une diminution de l'alpha-antiplasmine (inhibiteur de l'alpha-plasmine). Dans les cas graves avec dysfonctionnement hépatique important, on observe une baisse des facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants, comme les facteurs V, VII, IX et X. En cas de dengue hémorragique, on note chez un tiers environ des sujets un allongement du temps de Quick et chez la moitié un allongement du temps de céphaline. Dans les cas graves, le temps de thrombine est également allongé. On a également observé une altération de la fonction plaquettaire. Les concentrations sériques de complément, en particulier de C3, sont abaissées.

Parmi les autres résultats couramment retrouvés figurent l'hypoprotéinémie, due à une perte d'albumine, l'hyponatrémie et l'élévation des concentrations sériques d'aspartate aminotransférax. En cas de choc prolongé, on retrouve fréquemment une acidose métabolique. L'azote uréique du sang est élevé au stade terminal du choc.

La radiographie thoracique révèle un épanchement pleural, surtout du côté droit, toujours retrouvé, et dont l'importance dépend de la gravité de la maladie. En cas de choc, on retrouve souvent un épanchement pleural bilatéral.

Complications et manifestations inhabituelles

Avec l'extension de la dengue, on voit un nombre croissant de cas où des manifestations inhabituelles sont associées à la dengue. Parmi elles des manifestations neurologiques telles que: convulsions, spasmes, troubles de la conscience et parésies transitoires. On observe parfois au cours de la phase fébrile une forme atténuée de convulsions chez le nourrisson. Il ne s'agit peut-être que de simples convulsions fébriles car en pareil cas le liquide céphalo-rachidien est normal. L'intoxication hydrique résultant de l'administration excessive de solution hypotonique lors du traitement de sujets atteints de DH/DSC et présentant une hyponatrémie peut entraîner une encéphalopathie. On a également signalé des cas d'encéphalopathie faisant suite à une coagulation intravasculaire disséminée.

On a enregistré des décès de malades présentant des manifestations neurologiques en Inde, en Indonésie, en Malaisie, au Myanmar, à Porto Rico et en Thaïlande. Si l'on dispose bien de rapports faisant état de l'isolement du virus de la dengue ou d'anticorps antidengue dans le liquide céphalo-rachidien, rien ne permet jusqu'ici de penser qu'il y ait une participation active du virus dans ces lésions neuronales. Il peut y avoir hémorragie intracrânienne et l'on a déjà observé des hernies du tronc cérébral dues à des œdèmes cérébraux. En général, les malades décédés à la suite de symptômes neurologiques n'ont pas été autopsiés. Il est indispensable de procéder à des études macro- et micro-

scopiques pour établir la nature et l'étiologie des manifestations neurologiques qui accompagnent une pathologie mortelle de type DH/DSC.

On prendra le plus grand soin d'éviter les complications iatrogènes au cours du traitement de la DH/DSC, de les reconnaître rapidement le cas échéant et de ne pas prendre des complications iatrogènes mais évitables et traitables pour des manifestations courantes de la DH/DSC. Ces complications sont les suivantes: septicémie, pneumopathie, infection d'une plaie et hyperhydratation. Lors de l'administration intraveineuse, l'utilisation de tubulures ou de liquides contaminés peut entraîner une septicémie à germes Gram négatifs accompagnée de fièvre, d'un état de choc et d'hémorragies sévères; les pneumopathies et autres infections peuvent donner de la fièvre et compliquer la convalescence. L'hyperhydratation risque d'être à l'origine d'une insuffisance cardiaque ou respiratoire, à ne pas confondre avec un état de choc (voir chapitre 3).

Des cas d'insuffisance hépatique ont été associés à la DH/DSC, en particulier au cours des épidémies survenues dans les années 70 en Indonésie et en 1987 en Thaïlande. Elle peut être due à la réanimation de malades ayant présenté un collapsus cardio-vasculaire grave, ou à un tropisme hépatique inhabituel de certaines souches virales. Les sérotypes 1, 2 et 3 du virus de la dengue ont été isolés chez des malades décédés à la suite d'une insuffisance hépatique liée à une primo-infection ou à une infection secondaire par le virus de la dengue. Dans certains de ces cas, la nécrose des hépatocytes était très étendue. On a observé la présence d'antigènes de la dengue dans les hépatocytes, les cellules de Kupffer et parfois dans les cellules inflammatoires. Les résultats histopathologiques ne sont pas les mêmes qu'en cas de syndrome de Reye. Il reste à déterminer si ces lésions hépatiques sont dues à l'effet direct de l'infection par le virus de la dengue ou à la réponse de l'hôte. On observe souvent une encéphalopathie associée à une insuffisance hépatique aiguë et l'insuffisance rénale est fréquente au stade terminal.

Parmi les autres manifestations inhabituelles de la dengue, on peut citer l'insuffisance rénale et le syndrome hémolytique-urémique que l'on observe parfois chez des malades ayant des affections sous-jacentes, par exemple un déficit en glucose–6-phosphate déshydrogénase (G6PD) et une hémoglobinopathie. Des infections concomitantes, telles qu'une leptospirose, une hépatite virale B, une fièvre typhoïde, une varicelle et une mélioïdose, ont été rapportées et pourraient être à l'origine de ces manifestations inhabituelles.

Définition du cas de dengue

Etant donné la grande variabilité des manifestations cliniques associées à l'infection par le virus de la dengue, il ne semble pas approprié d'adopter une définition clinique détaillée de la dengue. On soulignera plutôt la nécessité d'obtenir une confirmation au laboratoire.

Les classifications suivantes sont proposées:

- *Probable* — une maladie fébrile aiguë présentant l'une ou plusieurs des manifestations suivantes:
  — céphalées

— douleurs rétro-orbitaires
— myalgie
— arthralgie
— éruption cutanée
— manifestations hémorragiques
— leucopénie;

et

— une sérologie positive (un titre d'anticorps $\leqslant 1:1280$ avec la réaction d'inhibition de l'hémagglutination, un titre comparable d'IgG après dosage immunoenzymatique (ELISA, voir chapitre 4), ou un test de recherche d'anticorps positif (IgM) sur un prélèvement de sérum de fin de phase aiguë ou de convalescence);

ou

— la survenue au même endroit et au même moment que d'autres cas confirmés de dengue.

- *Confirmé* — un cas satisfaisant aux critères de laboratoire (voir ci- dessous).
- *Notifiable* — tout cas probable ou confirmé doit être notifié.

Les critères de laboratoire confirmant le diagnostic de dengue sont (voir chapitre 4):

- Isolement du virus de la dengue dans les prélèvements de sérum ou des prélèvements réalisés lors de l'autopsie; ou
- Multiplication par quatre ou davantage des titres d'anticorps (IgG ou IgM) dirigés contre un ou plusieurs antigènes du virus de la dengue dans des échantillons de sérum appariés; ou
- Mise en évidence d'antigènes du virus de la dengue dans des tissus d'autopsie, du sérum ou du liquide céphalo-rachidien, par immunohistochimie, immunofluorescence ou ELISA; ou
- Détection de séquences génomiques du virus de la dengue dans des tissus d'autopsie, du sérum ou du liquide céphalo-rachidien par amplification génique (PCR).

Définition du cas de dengue hémorragique

Toutes les manifestations suivantes doivent être présentes:

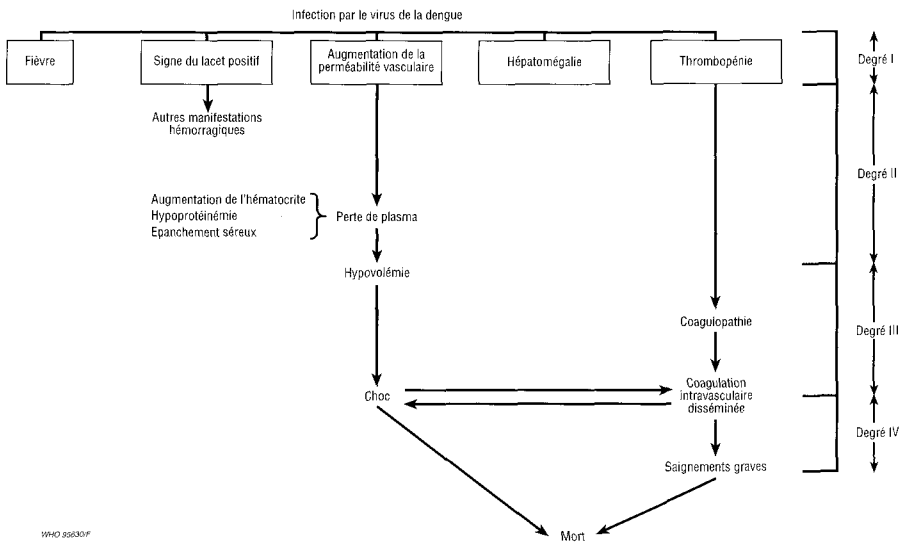
- Fièvre, ou antécédents de fièvre aiguë, ayant duré 2 à 7 jours, avec parfois deux pics.
- Tendances à l'hémorragie, mises en évidence par la présence d'une des manifestations suivantes:
  — un signe du lacet positif[1]
  — pétéchies, ecchymoses ou purpura

[1] On utilise pour cela un brassard de sphygmomanomètre que l'on gonfle sur le bras à mi-chemin entre la tension systolique et la tension diastolique pendant 5 minutes. Le signe du lacet est considéré comme positif quand on observe au moins 20 pétéchies par carré de 2,5 cm de côté. Ce signe peut être négatif ou faiblement positif au cours de la phase de choc profond. Il devient en général positif, voire nettement positif, si le test est effectué après le rétablissement consécutif à l'état de choc.

— saignement au niveau des muqueuses, des voies digestives, aux points d'injection ou en d'autres endroits
— hématémèse ou méléna.

- Thrombopénie (100 000/mm^3 ou moins).[1]
- Signes de fuite plasmatique due à une augmentation de la perméabilité vasculaire, qui se traduisent par la présence d'au moins un des résultats suivants :
  — hématocrite supérieur d'au moins 20% à la moyenne pour l'âge, le sexe et la population concernée;

Fig. 2.2
Spectre de la dengue hémorragique



[1] Ce chiffre représente une numération directe à l'aide d'un microscope à contraste de phase (normale : 200 000–500 000/mm^3). Dans la pratique, pour les malades ambulatoires, on se contente d'une numération approximative effectuée sur un frottis de sang périphérique. Chez les sujets normaux, 4 à 10 plaquettes par champ (100 x) à l'immersion (il est recommandé de procéder à une lecture moyenne sur 10 champs) constituent une numération plaquettaire satisfaisante. Une moyenne de 2 à 3 plaquettes par champ à l'immersion sera jugée faible (c'est-à-dire <100 000/mm^3).

— chute de l'hématocrite après remplissage vasculaire supérieure ou égale à 20% de la valeur initiale;
— signes de fuite plasmatique, tel qu'un épanchement pleural, une ascite et une hypoprotéinémie.

Définition du cas de dengue avec syndrome de choc

Les quatre critères ci-desssus relatifs à la dengue hémorragique doivent être présents et il doit y avoir en plus des signes de défaillance circulatoire, qui se manifestent comme suit:

- Pouls rapide et faible, et
- Pincement de la tension différentielle (<20 mmHg (2,7 kPa))

ou

- Hypotension pour l'âge[1], et
- Peau froide et moite, agitation.

La figure 2.2 illustre le spectre des manifestations de la dengue hémorragique.

Aide au diagnostic de dengue hémorragique/dengue avec syndrome de choc

Les manifestations qui suivent ont été choisies car elles permettent de poser un diagnostic provisoire de DH/DSC. Elles ne visent pas à remplacer les définitions de cas qui précèdent. L'utilisation de ces critères peut aider les cliniciens à poser un diagnostic précoce, de préférence avant l'installation d'un état de choc, et à éviter le diagnostic par excès.

Clinique

Les observations cliniques qui suivent sont des indicateurs importants de DH/DSC:

- Fièvre élevée d'apparition brutale
- Manifestations hémorragiques (au moins un signe du lacet positif)
- Hépatomégalie (observée chez 90 à 96% des enfants thaïlandais et chez 67% des enfants cubains atteints de DH)
- Etat de choc.

Laboratoire

Les résultats de laboratoire suivants viennent à l'appui des observations cliniques:

- Thrombopénie (100 000/mm^3 ou moins)
- Hémoconcentration (hématocrite supérieur d'au moins 20% à la moyenne pour l'âge, le sexe et la population concernée).

[1] L'hypotension est définie comme suit: moins de 5 ans, tension systolique < 80 mmHg (10,7 kPa), 5 ans ou plus, tension systolique < 90 mmHg (12,0 kPa). Il est à noter que le pincement de la différencielle s'observe au tout début du choc, alors que l'hypotension n'est visible que par la suite ou chez des malades présentant des hémorragies graves.

Les deux premières observations cliniques, plus un des résultats de laboratoire (ou au moins une élévation de l'hématocrite), suffisent à poser un diagnostic provisoire de DH. Lors de la surveillance de l'hématocrite, on se souviendra des effets possibles d'une anémie préexistante, d'une hémorragie sévère ou d'un remplissage vasculaire précoce. En outre, l'épanchement pleural observé sur une radiographie thoracique, ou une hypoalbuminémie, peuvent venir confirmer l'existence d'une fuite plasmatique, qui caractérise la DH. Un diagnostic provisoire de DH avec présence d'un état de choc orientera vers un diagnostic de DSC.

Cas notifiables de dengue hémorragique et de dengue avec syndrome de choc

Les cas pour lesquels un diagnostic provisoire de DH ou de DSC a été posé doivent être notifiés aux autorités de la santé en tant que cas de DH ou de DSC s'il y a:

- Des preuves virologiques ou sérologiques d'une infection aiguë par le virus de la dengue, ou
- Des antécédents d'exposition dans une région d'endémie de la dengue ou d'épidémie (au cours d'une période de transmission épidémique ou en cas de niveaux élevés de transmission endémique, il est peu probable que beaucoup de cas soient confirmés au laboratoire).

Degrés de gravité de la dengue hémorragique

La DH comporte quatre degrés de gravité, les degrés III et IV définissant la dengue avec syndrome de choc. La présence d'une thrombopénie avec hémoconcentration simultanée distingue les degrés I et II de la DH de la dengue classique.

Degré I: Fièvre accompagnée de symptômes généraux non spécifiques; la seule manifestation hémorragique est un signe du lacet positif et/ou une fragilité cutanée aux traumatismes.

Degré II: En plus des manifestations du degré I, saignements spontanés, généralement sous forme d'hémorragies cutanées ou autres.

Degré III: Défaillance circulatoire attestée par un pouls rapide et faible, un pincement de la tension différentielle ou une hypotension, une peau froide et moite et de l'agitation.

Degré IV: Choc profond avec tension artérielle et pouls imperceptibles.

Cette distinction entre les différents degrés de gravité de la maladie au moment de la sortie du malade de l'hôpital s'est avérée présenter un intérêt clinique et épidémiologique lors des épidémies de DH ayant touché les enfants des Régions OMS des Amériques, de l'Asie du Sud-Est et du Pacifique occidental, et l'expérience recueillie à Cuba, à Porto Rico et au Venezuela laisse à penser que cette classification est également utile chez les adultes.

Tableau 2.3
Critètes de diagnostic différentiel entre la dengue hémorragique et la fièvre à virus Chikungunya[a]

Symptômes	Dengue hémorragique (%)	Fièvre à virus Chikungunya
Durée de la fièvre :		
2–4 jours	23,6	62,5
5–7 jours	59,0	31,2
>7 jours	17,4	6,3
Manifestations hémorragiques :		
signe du lacet positif	83,9	77,4
pétéchies disséminées	46,5	31,3
éruption pétéchiale confluente	10,1	0,0
épistaxis	18,9	12,5
saignement gingival	1,5	0,0
méléna/hématémèse	11,8	0,0
Hépatomégalie	90,0	75,0
Choc	35,2	0,0

[a] D'après Nimmannitya, s. et al. *American journal of tropical medicine and hygiene*, 1969, 18 : 954-971 (modifié).

Diagnostic différentiel de la dengue hémorragique

Au début de la phase fébrile, le diagnostic différentiel de la DH/DSC englobe un large spectre d'infections virales, bactériennes et parasitaires. Sur le plan clinique, il peut s'avérer difficile de distinguer une fièvre à virus Chikungunya d'une dengue ou d'une DH bénigne ou débutante (voir tableaux 2.2 et 2.3). On trouvera à l'annexe 2 une fiche d'enregistrement permettant de noter les symptômes présentés par les patients présumés atteints de DH. Dès le troisième ou le quatrième jour, les résultats de laboratoire peuvent permettre de poser un diagnostic avant l'installation d'un état de choc. La présence de ce dernier élimine pratiquement un diagnostic de fièvre à virus Chikungunya. Une thrombopénie marquée accompagnée d'une hémoconcentration permet de distinguer la DH/DSC d'autres maladies telles que le choc endotoxique dû à une infection bactérienne ou la méningococcémie.

CHAPITRE 3

Traitement

Perte de plasma

La principale anomalie physiopathologique observée dans les cas de DH/DSC est une forte augmentation de la perméabilité vasculaire conduisant à une perte de plasma à partir du compartiment vasculaire. Les études révèlent une diminution de plus de 20% du volume plasmatique dans les cas graves. Parmi les signes qui attestent cette fuite plasmatique on citera l'épanchement pleural et l'ascite révélés à l'examen physique et radiographique, l'hémoconcentration, l'hypoprotéinémie et l'épanchement séreux (constaté après le décès). Le fait qu'on n'observe aucune lésion vasculaire destructrice ni inflammatoire donne à penser qu'il se produit des modifications fonctionnelles passagères dues à des médiateurs à courte durée d'action. Cette fuite plasmatique peut conduire à un état de choc qui, s'il n'est pas corrigé, provoque une anoxie tissulaire, une acidose métabolique et entraîne la mort.

En cas de DH, les troubles de l'hémostase sont de trois ordres: troubles vasculaires, thrombopénie et troubles de la coagulation. Tous les malades montrent une fragilité capillaire accrue (signe du lacet positif, fragilité cutanée aux traumatismes). La plupart des malades atteints de DSC et certains de ceux qui ne sont pas en état de choc montrent une coagulation intravasculaire disséminée, mise en évidence par la conjonction d'une thrombopénie, d'un allongement du temps de céphaline, d'un abaissement de la fibrinogénémie et de l'augmentation des produits de dégradation du fibrinogène. En cas de choc prolongé non corrigé, la coagulation intravasculaire disséminée peut provoquer des saignements et jouer un rôle important dans l'apparition d'un état de choc mortel. Un tiers environ des sujets en état de choc, principalement ceux dont le choc est réfractaire à tout traitement, ont des hémorragies, surtout au niveau des voies digestives. Chez la plupart des malades décédés, l'autopsie révèle une hémorragie gastro-intestinale.

La mise en œuvre précoce d'un remplissage vasculaire à l'aide de succédanés de plasma ou d'une solution de remplissage donne de bons résultats dans la plupart des cas. Avec un remplissage vasculaire correctement effectué, le syndrome de choc est rapidement réversible. Une réanimation précoce et la correction des troubles métaboliques et électrolytiques éviteront l'apparition d'une coagulation intravasculaire disséminée. Le pronostic repose essentiellement sur la reconnaissance précoce et le traitement rapide de l'état de choc, qui ne sont possibles que si le malade est sous surveillance étroite.

Il n'est pas nécessaire d'hospitaliser tous les cas présumés de DH, puisque seuls un tiers d'entre eux présenteront un état de choc. L'association constante entre une chute de la numération plaquettaire et l'élévation de l'hématocrite est un indicateur important de l'apparition d'un état de choc. Il faut donc procéder régulièrement à des numérations plaquettaires et à des déterminations de l'hématocrite pour pouvoir reconnaître les signes précoces de l'état de choc. On conseillera également aux parents et autres personnes qui s'occupent des malades d'être attentifs à tout signe de détérioration de l'état général, ou à tout signe annonciateur de l'état de choc tel que l'agitation ou la léthargie, une douleur abdominale aiguë, un refroidissement des extrémités, une congestion de la peau ou une oligurie. La période critique se situe en général au moment où la fièvre tombe, habituellement après le troisième jour de la maladie.

Dengue hémorragique

Une forte fièvre, une anorexie et des vomissements peuvent entraîner soif et déshydratation; les malades doivent donc boire abondamment. On leur donnera de préférence une solution de réhydratation ou du jus de fruit plutôt que de l'eau. Il est recommandé de donner une solution de réhydratation orale comme en cas de maladie diarrhéique.[1]

Au cours de la phase fébrile, il existe un risque de convulsions. Des antipyrétiques peuvent être indiqués en cas d'hyperpyrexie, en particulier chez les malades ayant des antécédents de convulsions fébriles. Les salicylés sont à proscrire car ils peuvent provoquer des saignements et une acidose, ou déclencher un syndrome de Reye ou de type Reye. On leur préférera le paracétamol pour abaisser la fièvre, mais à n'utiliser qu'avec précaution, aux doses suivantes:

<1 an	60 mg/dose
1–3 ans	60–120 mg/dose
3–6 ans	120 mg/dose
6–12 ans	240 mg/dose.

On administrera une dose lorsque la température dépasse 39 °C, mais sans excéder 6 doses par 24 heures.

Les malades seront placés sous surveillance étroite. La période critique pour l'apparition de l'état de choc se situe au moment de la défervescence, c'est-à-dire en général après le troisième jour. Les valeurs de l'hématocrite sont indispensables à ce stade pour orienter le traitement, puisqu'elles indiquent

[1] Si l'on doit administrer la solution de réhydratation orale à des enfants de moins de 2 ans, il convient d'y ajouter du jus de fruit ou de l'eau dans la proportion d'un volume pour deux volumes de solution. La composition de la solution de réhydratation orale est la suivante:

Chlorure de sodium	3,5 g
Citrate trisodique à 2 molécules d'eau	2,9 g
ou bicarbonate de sodium	2,5 g
Chlorure de potassium	1,5 g
Glucose	20,0 g

dissous dans 1 litre d'eau potable.

Il est important de donner cette solution de réhydratation orale en petites quantités régulièrement (une cuillère à café toutes les 1 à 2 minutes).

indirectement l'importance de la fuite plasmatique et les besoins correspondants pour restaurer la masse sanguine. L'élévation de l'hématocrite précède en général les modifications de la tension artérielle et du pouls. Il convient donc d'en faire la mesure quotidiennement, à partir du 3ème jour, jusqu'à ce que la température soit redevenue normale pendant 1 ou 2 jours. A défaut, on mesurera le taux d'hémoglobine, bien qu'il soit un indicateur moins sensible.

Si la fièvre, les vomissements ou l'anorexie entraînent une déshydratation, on pourra administrer des liquides par voie parentérale dans un service de soins ambulatoires. Le liquide utilisé pour corriger la déshydratation est choisi en fonction de la nature de la perte liquidienne. En cas de déshydratation isotonique, on utilisera une solution de glucose à 5% (50g/litre) diluée à 1:2 ou 1:1 dans du soluté physiologique normal. Les solutions contenant du bicarbonate ne doivent pas être utilisées pour la prise en charge initiale de la déshydratation dans la dengue hémorragique et devront être réservées aux cas où les pertes liquidiennes persistent en raison d'une diarrhée. Le volume nécessaire est calculé en fonction des pertes hydro-électrolytiques: on administrera 10 ml/kg pour 1% de perte de poids (par rapport au poids corporel normal). On ajoutera les besoins en liquides d'entretien, calculés selon la formule de Halliday & Segar (tableau 3.1). Comme la vitesse de la fuite plasmatique n'est pas constante (elle augmente lorsque la température corporelle s'abaisse), le volume et la vitesse de l'administration intraveineuse devront être ajustés en fonction du volume et de la vitesse de la perte plasmatique. Celle-ci peut être surveillée par les modifications de l'hématocrite, les signes vitaux et le débit urinaire. Cependant, même en cas de fuite massive, il est nécessaire de procéder au remplissage vasculaire avec précaution afin d'éviter une hyperhydratation.

Tableau 3.1
Calcul du volume d'entretien à administrer par perfusion intraveineuse

Poids corporel (kg)	Volume d'entretien (ml) administré en 24 heures
10	100/kg
10–20	1000 + 50 par kg supplémentaire au-delà de 10 kg
>20	1500 + 20 par kg supplémentaire au-delà de 20 kg

Halliday M A & Segar W E. Maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics*, 1957, 19: 823. Reproduit avec l'aimable autorisation de *Pediatrics*.

Exemple de remplissage vasculaire

On prendra comme exemple un enfant de 2 ans (poids normal 10 kg) atteint de DH de degré II avec les manifestations suivantes:

- Fièvre élevée pendant 3 jours.

- Aggravation des symptômes au quatrième jour, lors de la défervescence.
- Examen physique: température 37 °C, pouls 120/minute, tension artérielle 100/70 mmHg (13,3/9,3 kPa), pétéchies, signe du lacet positif et foie augmenté de 2 cm.
- Résultats de laboratoire: 0–1 plaquettes/champ à l'immersion (100x), hématocrite 45% (valeur initiale 35%).

L'administration de liquide intraveineux est indiquée parce que le malade présente une augmentation de l'hématocrite > 20% et des signes précoces de troubles circulatoires attestés par un pouls rapide et une détérioration de l'état général.

Procéder comme suit:

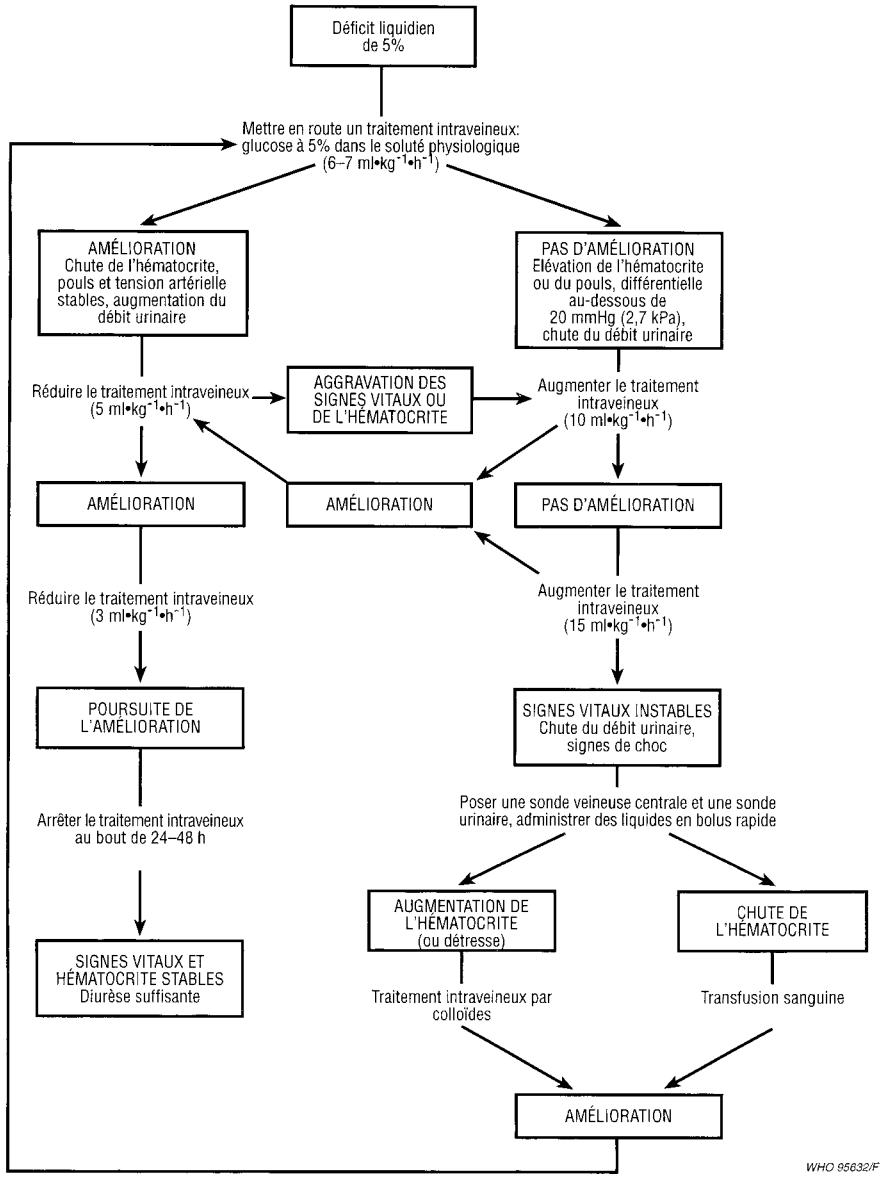
- Calculer le volume de liquide intraveineux nécessaire en supposant une déshydratation isotonique de 5%:
  - — liquide de remplacement: 10 x 50 = 500 ml
  - — volume d'entretien quotidien: 10 x 100 = 1000 ml
  - — volume total de liquide nécessaire: 500 + 1000 = 1500 ml/jour
- Commander 500 ml de solution de glucose à 5% (50 g/l), dilué à 1:2 ou 1:1 dans du soluté physiologique (le volume de liquide ne doit pas dépasser 500 ml par commande *ou* ne doit pas être destiné à une période de plus de 6 heures; les commandes devront mentionner le type de solution et la vitesse d'administration).
- Contrôler les signes vitaux toutes les 1–2 heures et l'hématocrite toutes les 3–4 heures; surveiller le débit urinaire et l'état du malade.
- Ajuster l'administration de liquide intraveineux en fonction des signes vitaux, de l'hématocrite et du débit urinaire (voir figure 3.1).

Indications de l'hospitalisation

Il peut être nécessaire d'hospitaliser le malade pour traitement par réhydratation intraveineuse en bolus en cas de déshydratation importante (> 10% du poids corporel normal) et lorsque la restauration rapide du volume sanguin est nécessaire. Les signes de déshydratation importante sont:

- Tachychardie
- Augmentation du temps de remplissage capillaire (>2 s)
- Peau froide, moite ou pâle
- Diminution du pouls périphérique
- Modification de l'état mental
- Oligurie
- Augmentation brutale de l'hématocrite ou maintien à un niveau élevé malgré l'administration de liquides.
- Pincement de la tension différentielle (<20 mmHg(2,7 kPa))
- Hypotension (observée tardivement, elle indique un état de choc non corrigé).

Fig. 3.1
Arbre décisionnel pour le remplissage vasculaire chez un malade atteint de dengue hémorragique et présentant une élévation de l'hématocrite > 20%.


Déficit liquidien de 5%
Mettre en route un traitement intraveineux: glucose à 5% dans le soluté physiologique (6–7 ml•kg⁻¹•h⁻¹)
AMÉLIORATION Chute de l'hématocrite, pouls et tension artérielle stables, augmentation du débit urinaire
PAS D'AMÉLIORATION Elévation de l'hématocrite ou du pouls, différentielle au-dessous de 20 mmHg (2,7 kPa), chute du débit urinaire
Réduire le traitement intraveineux (5 ml•kg⁻¹•h⁻¹)
AGGRAVATION DES SIGNES VITAUX OU DE L'HÉMATOCRITE
Augmenter le traitement intraveineux (10 ml•kg⁻¹•h⁻¹)
AMÉLIORATION
AMÉLIORATION
PAS D'AMÉLIORATION
Réduire le traitement intraveineux (3 ml•kg⁻¹•h⁻¹)
Augmenter le traitement intraveineux (15 ml•kg⁻¹•h⁻¹)
POURSUITE DE L'AMÉLIORATION
SIGNES VITAUX INSTABLES Chute du débit urinaire, signes de choc
Arrêter le traitement intraveineux au bout de 24–48 h
Poser une sonde veineuse centrale et une sonde urinaire, administrer des liquides en bolus rapide
AUGMENTATION DE L'HÉMATOCRITE (ou détresse)
CHUTE DE L'HÉMATOCRITE
SIGNES VITAUX ET HÉMATOCRITE STABLES Diurèse suffisante
Traitement intraveineux par colloïdes
Transfusion sanguine
AMÉLIORATION
WHO 95632/F

Dengue avec syndrome de choc

L'état de choc est une urgence médicale. La restauration immédiate de liquides par voie intraveineuse est indispensable pour restaurer le volume sanguin. Un enfant peut présenter un état de choc puis se rétablir en 48 heures. L'observation étroite 24 heures sur 24 par un personnel qualifié est donc impérative.

Remplacement immédiat des pertes plasmatiques

Les liquides utilisés pour le remplissage vasculaire rapide sont:

- Soluté physiologique
- Ringer-lactate ou Ringer-acétate
- Solution de glucose à 5% diluée à 1 : 2 ou 1 : 1 dans le soluté physiologique
- Plasma, succédanés du plasma (par exemple, dextran 40) ou albumine à 5% (50 g/l).

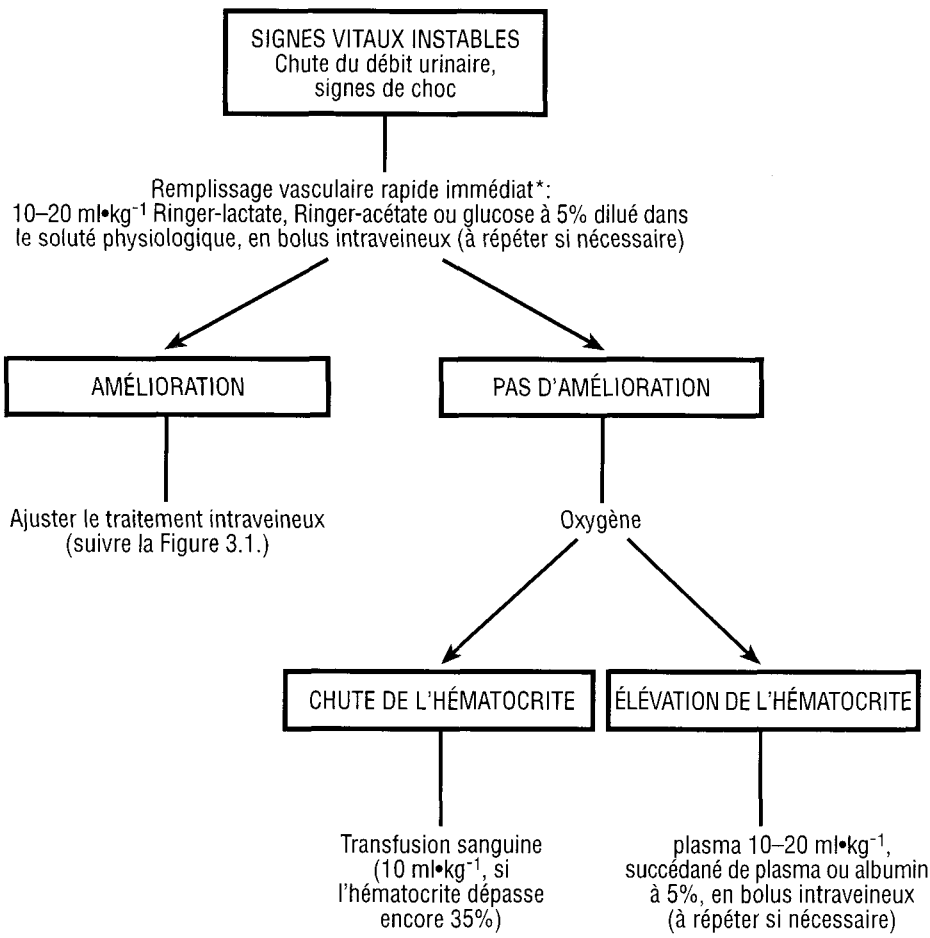
Le Ringer-lactate, le Ringer-acétate ou le glucose à 5% dilué dans le soluté physiologique doivent être administrés en bolus intraveineux rapide (<20 min) (10–20 ml/kg). Une autre administration en bolus amenant la dose de liquide à 20–30 ml/kg peut être réalisée si nécessaire. Si l'état de choc persiste, on donnera de l'oxygène et on vérifiera l'hématocrite. Si celui-ci augmente, on administrera du plasma, des succédanés de plasma ou de l'albumine à 5% (10–20 ml/kg) en bolus rapide, en répétant l'administration si nécessaire jusqu'à une dose totale de 20–30 ml/kg de solution colloïdale. Si le choc persiste encore, on examinera les valeurs de l'hématocrite à la recherche d'une tendance à la baisse qui pourrait indiquer une hémorragie interne. Une transfusion de sang total frais peut être nécessaire en de tels cas (10 ml/kg si l'hématocrite est encore supérieur à 35%). Lorsque l'état de choc cesse, la perfusion peut être ralentie et ajustée en fonction de l'hématocrite , du débit urinaire et des signes vitaux (voir figure 3.2).

Remplacement continu des pertes plasmatiques ultérieures

La perte plasmatique peut se poursuivre pendant 24 à 48 heures et nécessite la perfusion continue de liquides intraveineux. Lors de la prise en charge d'un choc réfractaire, il peut s'avérer nécessaire de mesurer la pression veineuse centrale.

L'administration de liquides intraveineux doit être interrompue lorsque l'hématocrite tombe aux alentours de 40% et que les signes vitaux sont stables. Une diurèse satisfaisante est le signe d'un volume suffisant de liquide circulant. En règle générale, il n'est pas nécessaire de poursuivre l'administration des liquides plus de 48 heures après la disparition de l'état de choc. En effet, si l'on en administre davantage, il peut y avoir réabsorption du plasma perdu par extravasation (qui se manifeste par une nouvelle baisse de l'hématocrite après interruption du traitement liquidien), elle-même à l'origine dans certains cas d'une hypervolémie, d'un œdème pulmonaire ou d'une insuffisance cardiaque. *A ce stade, il est capital qu'une baisse de l'hématocrite ne soit pas interprétée comme un signe d'hémorragie interne.* Un raffermissement du pouls et de la tension artérielle et une diurèse abondante sont de bon pronostic au cours de

Fig. 3.2
Arbre décisionnel pour le remplissage vasculaire chez un malade atteint de DSC


SIGNES VITAUX INSTABLES
Chute du débit urinaire, signes de choc
Remplissage vasculaire rapide immédiat*:
10–20 ml•kg-1 Ringer-lactate, Ringer-acétate ou glucose à 5% dilué dans le soluté physiologique, en bolus intraveineux (à répéter si nécessaire)
AMÉLIORATION
PAS D'AMÉLIORATION
Ajuster le traitement intraveineux (suivre la Figure 3.1.)
Oxygène
CHUTE DE L'HÉMATOCRITE
ÉLÉVATION DE L'HÉMATOCRITE
Transfusion sanguine (10 ml•kg-1, si l'hématocrite dépasse encore 35%)
plasma 10–20 ml•kg-1, succédané de plasma ou albumine à 5%, en bolus intraveineux (à répéter si nécessaire)

** En cas d'acidose, ne pas utiliser de solution hyperosmolaire ou de Ringer-lactate.*

WHO95633/F

cette phase. Ils excluent tout risque d'hémorragie gastro-intestinale, laquelle se produit surtout pendant l'état de choc. Le fait que le malade retrouve l'appétit constitue également un signe de rétablissement.

Correction des troubles électrolytiques et métaboliques

Dans les cas graves, on peut observer une hyponatrémie et une acidose métabolique. Il convient donc de doser régulièrement, en pareil cas et lorsque

les malades ne semblent pas répondre au traitement aussi rapidement que prévu, les électrolytes et la pression partielle des gaz sanguins. Ces indicateurs fourniront une estimation de l'ampleur du déficit électrolytique (sodium) et permettront d'attester la présence d'une acidose et son importance. Si elle n'est pas corrigée, celle-ci peut entraîner une coagulation intravasculaire disséminée et des complications. En général, la restauration précoce du volume sanguin et la correction rapide de l'acidose par du bicarbonate de sodium permettent d'obtenir une issue favorable.

Sédatifs

Une sédation est nécessaire dans certains cas pour calmer un enfant agité. L'agitation peut être associée à une perfusion tissulaire insuffisante, qui nécessite un remplissage vasculaire rapide, et peut également être un signe précoce d'insuffisance hépatique. Les médicaments hépatotoxiques et les sédatifs à durée d'action prolongée sont à proscrire. Il est recommandé d'administrer une dose unique d'hydrate de chloral par voie orale ou rectale, à raison de 12,5–50 mg/kg de poids corporel (la dose totale ne devant pas dépasser 1 g).

Oxygénothérapie

Tous les malades en état de choc recevront une oxygénothérapie, mais le personnel infirmier doit savoir qu'un masque ou une tente à oxygène peuvent augmenter l'anxiété du malade et il doit être préparé à cette éventualité.

Transfusion sanguine

La détermination du groupe sanguin et la recherche de sang compatible doivent être effectuées systématiquement pour tout sujet en état de choc, mais la transfusion n'est indiquée qu'en cas de saignement important. En présence d'une hémoconcentration, il peut s'avérer difficile de mettre en évidence des hémorragies internes. Une chute de l'hématocrite, de 50% à 40% par exemple, sans amélioration clinique malgré l'administration de liquides en quantité suffisante, est le signe d'une hémorragie interne importante. On transfusera de préférence du sang total frais, le volume transfusé devant être tel que la concentration globulaire ne dépasse pas la normale. Lorsque la coagulopathie entraîne des hémorragies massives, du plasma frais congelé ou du concentré plaquettaire peuvent être indiqués. Le choc sévère s'accompagne habituellement d'une coagulation intravasculaire disséminée, qui peut jouer un rôle important dans l'apparition d'hémorragies massives et d'un choc mortel. On limitera l'usage de dispositifs et de méthodes invasifs au strict minimum, car ils risquent d'entraîner, en présence d'une coagulopathie, des hémorragies graves. On analysera les résultats des tests hématologiques (temps de Quick, temps de céphaline et temps de thrombine) chaque fois qu'il y a état de choc, afin de documenter la survenue et la gravité de la coagulation intravasculaire disséminée.

Tests de laboratoire indispensables

Pour évaluer l'état d'un malade, les épreuves suivantes sont recommandées:

- Hématocrite
- Dosage des électrolytes sériques et des gaz sanguins
- Numération plaquettaire, temps de Quick, temps de céphaline et temps de thrombine
- Epreuves fonctionnelles hépatiques — transaminases (ALAT, ASAT) et protéines sériques.

Surveillance des malades en état de choc

Pour bien évaluer les résultats du traitement, il convient d'analyser fréquemment les signes vitaux et l'hématocrite. Si des malades montrent des signes de choc, on instaurera rapidement un traitement énergique. Ils devront rester sous surveillance étroite jusqu'à ce qu'on ait la certitude que le danger est passé. En pareil cas, on procédera comme suit:

- Le pouls, la tension artérielle et la fréquence respiratoire doivent être relevés toutes les 30 minutes, ou plus souvent, jusqu'à ce que l'état de choc ait disparu.
- La valeur de l'hématocrite ou le taux d'hémoglobine doivent être déterminés toutes les 2 heures au cours des 6 premières heures, puis toutes les 4 heures jusqu'à ce qu'elles se stabilisent.
- On établira un bilan liquidien, où seront enregistrés le type de liquide administré, la vitesse de perfusion et le volume perfusé, afin d'évaluer si les pertes sont bien compensées. On relèvera également la fréquence des mictions et leur volume; en cas de choc réfractaire, il peut s'avérer nécessaire de poser une sonde urinaire.

Manifestations inhabituelles de la dengue hémorragique

La prise en charge des sujets atteints de DH et présentant une insuffisance hépatique aiguë pose des problèmes. La détection précoce d'une élévation de l'alanine aminotransférase chez des malades qui montrent des troubles inhabituels de la conscience ou des signes neurologiques anormaux (par exemple une hyperréflexie) aura, si on agit à temps, des répercussions sur le pronostic et la survie. Chez ces patients, les liquides intraveineux doivent être administrés avec la plus grande prudence, de façon à éviter une surcharge liquidienne qui pourrait être à l'origine d'un œdème cérébral et d'une encéphalopathie. On utilisera dès le début une solution colloïdale pour corriger la perte plasmatique. Une rééquilibration hydro-électrolytique peut éviter le coma hépatique. Dans les cas graves, où les troubles de la conscience évoluent progressivement, on a tenté des exsanguino-transfusions qui semblent augmenter le taux de survie. La plupart des malades atteints d'insuffisance hépatique aiguë meurent d'une hémorragie grave d'une insuffisance rénale, d'un œdème cérébral (et parfois d'une hernie), d'un œdème pulmonaire ou d'une surinfection.

Arbres décisionnels relatifs aux traitements ambulatoires et hospitaliers

On trouvera dans les annexes 3 et 4 des arbres décisionnels pour le diagnostic et le traitement de la DH/DSC. Les médecins pourront ainsi se familiariser avec les décisions à prendre pour soigner correctement ce type de malades. Ces diagrammes pourront également être utiles à la formation des infirmières, des étudiants en médecine et du personnel paramédical et leur permettre d'identifier et de traiter les cas graves d'infections par le virus de la dengue. Ils sont également destinés aux unités de soins de santé primaires et secondaires, où l'on ne dispose pas d'un matériel de surveillance électronique sophistiqué. S'il existe une unité de soins intensifs, il conviendra de déterminer, pour chaque malade, le meilleur programme de traitement et le moins invasif. On peut obtenir des indications complémentaires auprès du Centre collaborateur de l'OMS pour la prise en charge des cas de dengue/DH/DSC (voir annexe 6).

Critères régissant la sortie de l'hôpital

Pour pouvoir sortir de l'hôpital, les sujets convalescents à la suite d'une DH/DSC devront satisfaire aux critères suivants :

- La fièvre doit avoir disparu depuis au moins 24 heures, en l'absence de tout traitement antipyrétique (cryothérapie ou antipyrétiques)
- Le malade a retrouvé l'appétit
- L'amélioration clinique est visible
- Le débit urinaire est bon
- L'hématocrite est stable
- Le malade s'est rétabli du choc depuis au moins 2 jours
- Il n'y a aucune détresse respiratoire due à un épanchement pleural ou a une ascite
- La numération plaquettaire est supérieure à 50 000 par mm^3.

CHAPITRE 4

Diagnostic de laboratoire

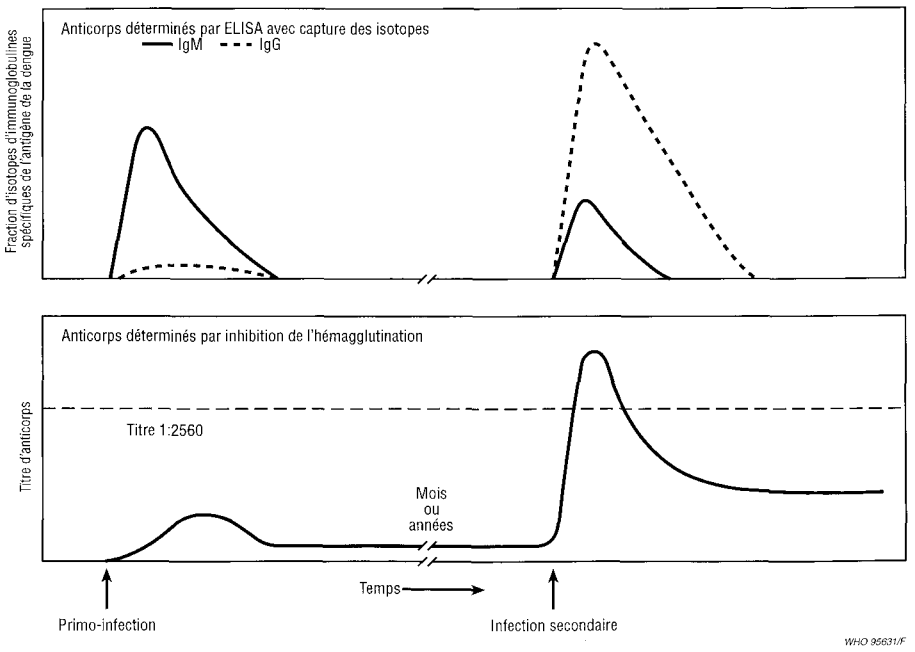
Il existe deux méthodes fondamentales pour poser au laboratoire un diagnostic de dengue: l'isolement du virus (culture), ou la détection d'anticorps anti-dengue (sérologie). Récemment encore, la détection du virus n'impliquait que le fait de le retrouver dans les cultures; cependant, les méthodes actuelles permettent de déceler l'ARN et les antigènes spécifiques du virus de la dengue. Il est donc probable que ces méthodes se généraliseront, l'accès aux réactifs et aux instruments nécessaires devenant de plus en plus aisé. La connaissance de la cinétique de la réplication du virus de la dengue et des réponses de l'hôte, et celle des modalités de recueil et de manipulation des échantillons, permettront d'établir quels sont les points forts et les faiblesses des deux méthodes utilisées au laboratoire pour le diagnostic de la dengue.

Cinétique de la réplication du virus de la dengue et de la réponse de l'hôte

Au moment où une personne infectée par le virus de la dengue commence à avoir de la fièvre, l'infection a déjà largement diffusé dans l'organisme. On retrouve le virus dans le sérum ou le plasma, les éléments figurés du sang circulant et certains tissus, en particulier ceux du système immunitaire, pendant environ 2 à 7 jours, qui correspondent en gros à la période de fièvre. Le virus de la dengue infecte habituellement les mononucléaires du sang périphérique dans les quelques jours qui suivent la piqûre de moustique infectante, et le taux d'infection obtenu après coloration des antigènes se situe en général entre 1 et 10 cellules infectées sur 10 000. Des concentrations décelables d'anticorps anti-dengue apparaissent au bout de plusieurs jours de fièvre. On distingue alors deux types de réponse immunitaire: primaire et secondaire (anamnestique) (voir figure 4.1).

Les personnes qui n'ont jamais été infectées auparavant par un flavivirus, ni immunisées par un vaccin contre un flavivirus (par exemple, fièvre jaune, encéphalite japonaise, encéphalite à tiques) font une réponse primaire en anticorps lorsqu'elles sont infectées par le virus de la dengue. Au niveau des immunoglobulines le principal isotype rencontré est alors l'IgM. Les IgM anti-dengue, décelables à l'aide d'une réaction immunoenzymatique avec capture d'anticorps (MAC-ELISA), apparaissent chez la moitié des malades présentant une primo-infection alors qu'ils sont encore fébriles; chez l'autre moitié, ils apparaissent dans les deux à trois jours suivant la défervescence. L'étude d'une série de malades (dengue confirmée par isolement du virus ou analyse sérologique de sérums appariés), a montré que 80% d'entre eux avaient des

Fig. 4.1
Réponse immunitaire primaire et secondaire lors d'une infection par le virus de la dengue



concentrations d'IgM décelables 5 jours après le début de la maladie, chiffre qui est passé à 99% au bout de 10 jours. Une fois qu'ils apparaissent, ces IgM voient leur concentration s'élever rapidement et atteindre un pic 2 semaines environ après le début des symptômes, puis diminuer ensuite progressivement jusqu'à n'être plus décelable au bout de 2 à 3 mois. Les anticorps anti-dengue inhibent l'hémagglutination d'hématies d'oies par le virus de la dengue; ces anticorps inhibiteurs de l'hémagglutination apparaissent au moment où les IgM deviennent décelables par titrage immuno-enzymatique. Des IgG anti-dengue apparaissent peu après. Physiologiquement, la primo-infection est donc caractérisée par une fraction molaire élevée d'IgM anti-dengue et une fraction molaire faible d'IgG anti-dengue.

Lors d'une primo-infection par le virus de la dengue, les épreuves sérologiques peuvent donner des résultats indiquant qu'on a affaire à un sérotype particulier de la dengue et ce sur des échantillons prélevés au début de la maladie. Dans d'autres cas, la présence d'anticorps montrant des réactions croisées, souvent visibles au cours des 2 premiers mois suivant l'infection, peut gêner la détermination du sérotype. En pareil cas, il faudra attendre 3 à 6 mois après l'infection pour pouvoir déceler un anticorps monotypique spécifique du sérotype infectant. Par conséquent, les échantillons recueillis en fin de convalescence chez des sujets montrant une réponse sérologique primaire peuvent être utiles pour la détermination du sérotype infectant.

Les sujets déjà immunisés lors une infection antérieure par un flavivirus ou du fait d'une vaccination montrent une réponse secondaire (anamnestique) en anticorps lorsqu'ils sont infectés par le virus de la dengue. Dans les infections secondaires à flavivirus, cas le plus souvent rencontré chez les malades atteints de DH, l'isotype dominant est l'IgG. Des IgM anti-dengue apparaissent dans la plupart des cas et si la cinétique de la production des IgM est semblable à celle observée dans les primo-infections, leur concentration est considérablement plus faible. Contrairement à la primo-infection, l'infection secondaire par le virus de la dengue provoque l'apparition de fortes concentrations d'IgG anti-dengue avant, ou en même temps, que la réponse en IgM. Une fois décelées, ces concentrations d'IgG s'élèvent rapidement, atteignant un pic deux semaines environ après le début des symptômes, puis diminuent progressivement en 3 à 6 mois. Les IgM anti-dengue culminent également au bout de 2 semaines, puis commencent à décroître, et sont encore décelables chez environ 30% des malades 2 mois après les premiers symptômes. Physiologiquement, l'infection secondaire se caractérise par une faible fraction molaire d'IgM anti-dengue et une forte fraction molaire d'IgG réagissant contre de nombreux flavivirus.

Les IgM et les IgG anti-dengue neutralisent le virus de la dengue. Ces anticorps neutralisants augmentent rapidement lorsque la fièvre tombe et gênent l'isolement du virus dans le sérum.

Recueil et manipulation des prélèvements

Lorsqu'ils recueillent des prélèvements de sang chez des malades présumés atteints de dengue, il faut que les agents de soins de santé:

- Effectuent un prélèvement dès que possible après le début de la maladie, l'admission à l'hôpital ou la consultation dans un dispensaire (c'est ce que l'on appelle le sérum aigu, S1).
- Fassent un second prélèvement juste avant la sortie de l'hôpital ou, en cas de décès, au moment de celui-ci (sérum de convalescent, S2).
- Recueillent un troisième prélèvement, si la sortie de l'hôpital se fait dans les 2 jours suivant la chute de la fièvre, 7 à 21 jours après le prélèvement du sérum aigu (sérum de fin de convalescence, S3).

L'intervalle optimal entre le prélèvement du sérum aigu (S1) et celui du sérum de convalescence (S2 ou S3) est de 10 jours. Les recommandations qui précèdent doivent permettre de recueillir au moins deux prélèvements de sérum pour la comparaison et, dans l'idéal, séparés par un intervalle de temps suffisant. Les mêmes recommandations s'appliquent dans le cas de patients ambulatoires. Les diagnostics sérologiques sont fondés sur l'identification des modifications des concentrations d'anticorps avec le temps. Il faut des échantillons sériés (appariés) pour confirmer ou exclure un diagnostic d'infection aiguë par un flavivirus ou de dengue.

Un résumé des antécédents, comprenant les renseignements qui suivent, doit accompagner les prélèvements: nom et numéro d'enregistrement du malade, adresse, âge, sexe, date du début de la maladie, date d'hospitalisation, nom du médecin traitant, date du prélèvement et résumé des observations cliniques.

Le sang peut être recueilli dans des tubes, des flacons, ou sur papier-filtre. On utilise depuis longtemps du papier absorbant de bonne qualité pour faciliter l'expédition des prélèvements de sang vers les laboratoires centraux pour analyse sérologique. On peut également envoyer les prélèvements au laboratoire dans des flacons ou des tubes en plastique stériles, en se conformant à la réglementation postale en vigueur. En l'absence de contamination microbienne, l'exposition à la température ambiante pendant 7 jours au maximum (transport) n'altérera pas sensiblement les résultats des épreuves sérologiques classiques de la dengue. De nombreux laboratoires préfèrent maintenant recevoir les prélèvements de sang dans des flacons ou des tubes plutôt que sur papier-filtre, car dans ce dernier cas il faut leur appliquer un traitement spécial avant de pouvoir les tester. On trouvera à l'annexe 5 un modèle de fiche de demande d'analyse de laboratoire et de fiche de notification des résultats au laboratoire des arbovirus, pour les prélèvements sur papier-filtre. Si les prélèvements sont envoyés dans des tubes ou des flacons, des informations similaires devront être fournies.

Méthodes de recueil des prélèvements: tubes ou flacons

- Recueillir 2 à 5 ml au moins de sang veineux dans des conditions d'asepsie.
- Pour identifier le récipient, utiliser du ruban adhésif marqué au crayon ou à l'encre indélébile, ou une étiquette autocollante dactylographiée ou imprimée. Il faut indiquer au minimum le nom du malade, son numéro d'identification et la date du prélèvement.
- Utiliser si possible des tubes ou des flacons à bouchon vissé. Bloquer le bouchon avec du ruban adhésif ou de la cire ou une autre substance afin d'éviter les fuites pendant le transport.
- Si un prélèvement ne peut être analysé ni expédié dans les 24 heures suivant son recueil, séparer le sérum des globules sanguins et le congeler.
- Expédier au laboratoire le plus tôt possible sur de la glace fondante les prélèvements pour culture ou sérologie.

Ne pas envoyer de sang total congelé car l'hémolyse qui en résulte risque de gêner certains tests. Les prélèvements qui ne sont destinés qu'à l'examen sérologique tolèrent une expédition à température ambiante, en particulier si l'on y ajoute un antiseptique (par exemple, azoture de sodium, thiomersal).

Méthodes de recueil des prélèvements: papier-filtre

- Inscrire au crayon les initiales ou le numéro du malade sur 2 ou 3 disques ou bandelettes de papier absorbant normalisé.
- Recueillir sur le papier-filtre suffisamment de sang prélevé par ponction digitale (ou de sang veineux recueilli dans une seringue) pour le saturer sur les deux faces.
- Laisser les disques ou les bandelettes sécher à l'abri de la lumière solaire directe et des insectes. On disposera de préférence les papiers-filtres imbibés de sang sur un support permettant l'aération des deux côtés. Pour les papiers très épais, une enceinte de séchage peut être utile, par exemple un dessiccateur, une pièce climatisée ou une étuve.

- Une fois sèches, mettre les bandelettes dans un sac en plastique et les agrafer aux fiches de demande d'examen de laboratoire correspondantes. On peut les stocker ainsi à température ambiante et les expédier au laboratoire.

Une question qui revient souvent est celle du volume minimum de sérum nécessaire pour les épreuves diagnostiques. La plupart des dosages se font sur 0,1 ml de prélèvement non dilué. Pour pouvoir effectuer plusieurs dosages ou les répéter le cas échéant, il faut donc un volume de prélèvement de 0,3 à 2,0 ml de sérum. On utilisera du papier-filtre ayant une capacité d'absorption équivalente à celle du papier Whatman N° 3 ou Nobuto Type 1.[1]

Manipulation des prélèvements pour culture virale

Le virus de la dengue étant thermolabile, les prélèvements en attente d'un transport vers le laboratoire, notamment le sang total avec anticoagulant destiné aux cultures de leucocytes, doivent être conservés au réfrigérateur ou emballés dans de la glace fondante. Pour une conservation de l'ordre de 24 heures, les prélèvements destinés à l'isolement des virus seront maintenus de préférence entre + 4 °C et + 8 °C; pour une conservation plus longue, on congèlera les sérums et les tissus à –70 °C. Dans ce dernier cas, on prendra garde d'éviter toute décongélation. Si les prélèvements sont congelés dans de la neige carbonique, on les mettra dans un récipient étanche aux gaz (par exemple, un sac en plastique soudé à la chaleur), car un pH faible inactive les virus de la dengue. Il s'agit là des conditions de stockage considérées comme optimales; le fait de ne pas s'y plier n'entraîne pas une inactivation complète des virus de la dengue dans les prélèvements. On a déjà retrouvé des virus de la dengue dans des prélèvements cliniques emballés dans de la glace ou conservés à température ambiante pendant plusieurs jours.

Approche diagnostique: détection du virus ou sérologie

La détection du virus de la dengue en culture est une épreuve diagnostique de confirmation, mais, des problèmes pratiques en limitent l'utilisation. En effet, la période pendant laquelle on peut détecter le virus de la dengue est brève. Dans les 24 ou 48 heures suivant la défervescence, l'augmentation des concentrations d'anticorps vient gêner la culture virale. En outre, comme on l'a indiqué plus haut, le virus de la dengue est en général thermolabile, et il convient de prendre des précautions particulières pour éviter l'inactivation thermique des prélèvements. Enfin, comme il est onéreux de mettre en place et d'entretenir des laboratoires équipés en matériel et en personnel pour la culture de virus, on ne les trouve pas partout.

[1] Pour préparer des échantillons de sang prélevés sur papier-filtre pour un dosage immunoenzymatique (IgM ou IgG):
- Eluer les disques dans 1,0 ml de soluté salin tamponné au phosphate pendant 60 min à température ambiante ou toute la nuit à 4 °C.
- Retirer les disques et les centrifuger à 600 g pendant 15 min afin d'éliminer toute particule de solide.

On obtient une dilution finale du sérum d'environ 1:20. Chaque laboratoire doit normaliser sa technique par comparaison avec les résultats obtenus avec une série de prélèvements de sang veineux.

La détection de l'ARN de la dengue à l'aide d'amorces oligonucléotidiques spécifiques, de la transcriptase inverse et de la polymérase thermostable — test d'amplification génique (PCR) — est utilisée avec succès dans plusieurs laboratoires. Cette épreuve s'applique sur de l'ARN extrait du sérum, du plasma ou des cellules. Si la détection de l'ARN de la dengue par cette technique n'est pas moins complexe ni moins onéreuse que la culture virale, elle est plus rapide. Toutefois, utilisée sans les précautions voulues, elle peut donner des faux positifs à la suite d'une contamination. Néanmoins, cette technique peut être amenée à être commercialisée sous forme de nécessaires d'épreuve. De plus, pour des raisons techniques (décrites plus bas), cette technique pourrait s'avérer particulièrement utile pour mesurer la virémie une fois la fièvre disparue, ou lorsque les conditions de manipulation des prélèvements n'ont pas été optimales pour la culture du virus.

On peut également identifier l'ARN ou l'antigène de la dengue dans des cellules particulières en faisant appel à une hybridation *in situ* ou à l'immunocytochimie. La première méthode est théoriquement plus sensible, mais peu de laboratoires ont l'habitude d'appliquer cette technique pour détecter l'ARN de la dengue dans des tissus infectés. En revanche, la détection de l'antigène par immunocytochimie est plus simple, est utilisée depuis un certain nombre d'années et, avec les nouveaux réactifs dont on dispose dans le commerce, peut offrir la même spécificité que l'isolement du virus.

Le diagnostic sérologique n'a pas les mêmes limitations que la culture virale et les autres méthodes de détection directe. Il peut y avoir plus de souplesse dans le choix du moment auquel le prélèvement va être recueilli du fait que la réponse en anticorps anti-dengue se poursuit pendant plusieurs semaines une fois la maladie déclarée. Les immunoglobulines ne sont pas facilement inactivées, même si les prélèvements ont été mis à rude épreuve: on peut encore tester un sérum après exposition prolongée à des températures tropicales. Les services des laboratoires de sérologie sont également d'un accès plus facile, les techniques de dosage relativement simples et l'on trouve certains réactifs dans le commerce.

En revanche, les tests sérologiques peuvent donner des faux-positifs, en raison de l'activation de lymphocytes B polyclonaux, ou d'anticorps présentant des réactions croisées produits par certains épitopes de groupe, de complexe et de sous-complexe communs à tous les flavivirus. Les épitopes ainsi partagés, en particulier ceux de la glycoprotéine d'enveloppe (antigène structural majeur), font que les premiers anticorps fabriqués à la suite de l'infection par l'un des sérotypes de la dengue donnent des réactions croisées avec les autres. En outre, les anticorps fabriqués en réponse à d'autres flavivirus (par exemple, le virus de l'encéphalite japonaise) peuvent présenter des réactions croisées avec le virus de la dengue. Un autre facteur, qui pertube la sérologie des flavivirus, est un principe physiologique appelé «péché antigénique originel» et qui veut que de nombreux clones de lymphocytes B ayant répondu à une première infection par un flavivirus vont être restimulés à chaque infection ultérieure et synthétiser d'abord des anticorps ayant une plus grande affinité pour le premier virus infectant que pour le virus à l'origine de l'infection en cours. Des faux-positifs peuvent compliquer le diagnostic de la dengue, en particulier dans les régions où

d'autres flavivirus sont présents. Pour toutes ces infections à flavivirus on pourra poser un diagnostic plus précis en ne recherchant que les réponses en IgM antidengue, même si cela ne permet pas de déterminer le sérotype spécifique à l'origine de l'infection.

Tableau 4.1
Prélèvements destinés à la mise en culture

Origine	Matériel
Malade	Sérum, plasma, leucocytes lavés pour éliminer les anticorps, liquide céphalo-rachidien[a]
Autopsie	Tissus broyés ou homogénéisés, p. ex. foie, poumons, rate, ganglions lymphatiques, thymus; liquide céphalo-rachidien, épanchement pleural, sérum, plasma
Moustique vecteur	Groupe de moustiques homogénéisés

[a] Lorsqu'il existe une indication clinique.

En résumé, le diagnostic sérologique est en général moins spécifique que le diagnostic posé après culture. Dans les populations exposées à d'autres flavivirus, le diagnostic sérologique pose des problèmes, et un certain degré d'incertitude est inévitable. Le diagnostic sérologique sera posé avec davantage de certitude si l'on utilise des épreuves de neutralisation (voir plus bas), qui permettent en général de distinguer, lors d'une primo-infection, les réponses immunitaires aux différents sérotypes de la dengue. Cependant, bien trop souvent, le diagnostic sérologique le plus précis posé par de nombreux laboratoires est celui d'*infection aiguë à flavivirus*, et non de *dengue aiguë*.

Le choix des méthodes de laboratoire à utiliser devra correspondre aux objectifs du clinicien et aux limitations imposées par les prélèvements disponibles. En outre, on pèsera soigneusement, d'une part la rapidité et le degré de certitude du diagnostic et de l'autre, le coût et l'accessibilité des tests. Dans tous les cas, il est préférable d'isoler le virus *et* de définir le type d'anticorps qu'il suscite que de se contenter de l'un ou de l'autre. Par ailleurs, l'utilisation d'autres méthodes pour confirmer ou infirmer les résultats des tests — MAC-ELISA et inhibition de l'hémagglutination (IH) — améliorent encore la qualité du diagnostic de laboratoire.

Mesures de sécurité au laboratoire

La collecte et le traitement du sang et d'autres prélèvements exposent les agents de soins de santé, en particulier au laboratoire, à un risque de contact avec des matériels infectieux. Pour réduire le risque d'infection, il faut observer des mesures de sécurité au laboratoire.[1] On utilisera par exemple un équipement personnel protecteur et des récipients appropriés pour la collecte et le transport

[1] On trouvera des détails dans le *Manuel de sécurité biologique en laboratoire*, 2e éd. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1997.

des échantillons, et on se conformera à des modes opératoires appropriés pour la séparation du sérum, la manipulation de la verrerie et des instruments tranchants, ainsi que pour la décontamination et l'élimination de matériels biologiques potentiellement infectieux.

Aspects techniques relatifs aux tests utilisables

Isolement du virus

Comme tous les malades atteints d'une infection par le virus de la dengue présentent une période de virémie, l'isolement du virus à partir de prélèvements cliniques est souvent possible. Les facteurs qui permettent d'obtenir un tel isolement sont d'une part le recueil de prélèvements au début de la maladie (en général dans les 5 jours qui suivent l'apparition de la fièvre) et de l'autre, le fait de les manipuler correctement et de les livrer rapidement au laboratoire. Les prélèvements utilisés pour la mise en culture sont indiqués au tableau 4.1.

Tableau 4.2.
Méthodes d'isolement du virus de la dengue

Méthode	Résultats confirmant la présence du virus de la dengue
Inoculation de moustiques (adultes ou larves)	Mise en évidence des antigènes dans un écrasement de têtes de moustiques par immunofluorescence spécifique de sérotype
Inoculation de diverses cultures de cellules de mammifères ou d'insectes	Mise en évidence des antigènes par coloration des anticorps Effet cytopathogène; identification du virus après repiquage Formation de plages; identification du virus après repiquage
Inoculation intracrânienne de souriceaux à la mamelle	Mise en évidence des antigènes dans les cerveaux par coloration des anticorps Symptômes ou signes d'encéphalite Identification du virus après repiquage

On trouvera dans le tableau 4.2 différentes méthodes permettant de confirmer la présence du virus de la dengue. Le choix de la méthode dépend des possibilités locales pour ce qui est de se procurer des moustiques, des cultures cellulaires et des souris. Il convient de toujours prendre les précautions voulues pour éviter toute contamination des prélèvements au laboratoire.

L'inoculation de prélèvements cliniques à des moustiques adultes ou à des larves de moustiques est la méthode de culture du virus de la dengue la plus sensible. Pour cela, il convient d'inoculer des prélèvements de sérum, de plasma et d'autres liquides organiques normalement stériles (liquide céphalo-rachidien, épanchement pleural), des leucocytes du sang périphérique et des homogénats de tissu. L'infection est dépistée par immunofluorescence sur un frottis de tissu préparé à partir de têtes de moustiques écrasées. En général, on utilise des moustiques du genre *Toxorhynchites*. Leur grande taille facilite l'inoculation; en outre, comme ils ne sont pas hématophages, on peut les manipuler en toute

sécurité. Enfin, la culture des prélèvements chez ces moustiques diminue le risque d'erreurs de laboratoire dues à une contamination croisée des cultures. Néanmoins, comme le volume d'inoculum est petit, pour obtenir une culture virale ayant une sensibilité élevée il faut inoculer entre 5 et 20 moustiques par prélèvement. Il est à noter que l'élevage des *Toxorhynchites* demande beaucoup de travail, car les larves de cette espèce sont carnivores et qu'il faut donc maintenir par ailleurs la production d'une seconde espèce de moustiques qui leur serve de proies. On peut également inoculer des *mâles* adultes d'*Ae. aegypti* et d'*Ae. albopictus* et obtenir la même sensibilité et la même innocuité qu'avec *Toxorhynchites*. Bien que ces espèces soient plus faciles à élever, les techniques d'inoculation sont plus délicates en raison de leur petite taille.

Dans les laboratoires qui ne disposent pas de colonies de moustiques, les prélèvements pourront être inoculés dans l'une quelconque des nombreuses lignées cellulaires de moustiques disponibles partout dans le monde (par exemple, C6/36 ou AP–61). Cette technique risque d'être légèrement moins sensible que l'inoculation à des moustiques vivants, mais avec un volume d'inoculum plus important elle permet d'obtenir une bonne sensibilité pour l'isolement des virus en routine. Comme seuls certains isolements de virus de la dengue provoquent un effet cytopathogène dans les lignées cellulaires de moustiques, les cultures doivent faire l'objet d'un dépistage au moyen d'une épreuve immunologique afin de confirmer l'infection. Si les cellules inoculées peuvent être soumises à cette épreuve dans leur récipient de culture, on obtient de meilleurs résultats. Comme les lignées cellulaires de moustiques peuvent être propagées à température ambiante en milieu tropical (25 à 34 °C), il est même possible de les amener au chevet du malade ou sur le terrain, pour autant qu'elles soient conservées dans un environnement stérile. La culture de prélèvements cliniques au chevet du malade (par exemple, sang total plus anticoagulant) est un moyen de culture virale à développer davantage.

La culture de prélèvements dans des lignées cellulaires de vertébrés (par exemple, VERO, LLC-MK_2) et chez le souriceau nouveau-né inoculé par voie intracérébrale sont les méthodes les moins sensibles. En revanche, la formation de plages dans ces lignées cellulaires ou l'apparition d'une encéphalite chez les souris infectées constituent une présomption de la présence d'arbovirus.

Une fois le virus isolé en culture, on utilise des anticorps monoclonaux antidengue spécifiques de sérotype[1] pour examiner les écrasements de têtes de moustiques, les cellules infectées, les liquides de culture infectés ou les empreintes de cerveaux de souris et l'identifier. La fixation d'un anticorps monoclonal spécifique est alors révélée à l'aide d'un second anticorps marqué. On peut y ajouter une épreuve spécifique de sérotype à l'aide d'un anticorps monoclonal réagissant avec un groupe de flavivirus ou avec le complexe de la dengue, qui sert alors de témoin positif.

[1] Des anticorps monoclaux antidengue ou des hybridomes spécifiques de type peuvent être obtenus à l'adresse suivante: Division of Vector-borne Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Fort Collins, CO 80522, Etats-Unis d'Amérique (télécopie: (303) 221 64 28).

Détection des antigènes dans des tissus fixés

On peut détecter des antigènes de flavivirus dans les leucocytes du sang périphériques des malades atteints de dengue, surtout au cours de la phase fébrile. Les antigènes de la dengue peuvent également être retrouvés au niveau du foie et des poumons à l'autopsie, et plus rarement dans le thymus, les ganglions lymphatiques, la peau, la rate, la moelle osseuse et la membrane séreuse. L'immunofluorescence, les dosages immunoenzymatiques à la peroxydase et à l'avidine-biotine sont des méthodes qui ont été normalisées dans un certain nombre de laboratoires de recherche, et qui permettent de visualiser l'antigène viral dans des leucocytes fixés à l'acétone, des tissus congelés en portions, et même dans des tissus fixés au formol après une digestion partielle par la protéase (pour révéler les antigènes présentant des liaisons croisées avec le formol). Les tissus doivent être recueillis aussitôt que possible après le décès, car un retard, même de 24 heures, peut suffire à empêcher la coloration des antigènes.

Si l'on dispose des installations voulues pour l'isolement du virus, on divisera les tissus en deux parties, dont l'une sera mise dans un fixateur (formol tamponné, sauf indication contraire du laboratoire d'immunohistochimie) pour la coloration des antigènes, et l'autre dans un tampon isotonique stérile à 0 °C pour l'isolement du virus. Dans la mesure du possible, on recueillera du sang cardiaque et d'autres liquides organiques (liquide céphalo-rachidien, épanchement pleural ou ascite) pour mise en culture et dépistage des IgM. En cas d'échec, la recherche dans ces liquides d'IgM et d'IgG à l'aide d'une collection d'antigènes offre la meilleure possibilité d'identifier le virus infectant.

Transcription inverse-amplification génique de l'ARN du virus de la dengue

L'amplification génique (PCR) peut être employée pour amplifier l'ARN si la transcription inverse de l'ARN cible en ADNc en est l'étape initiale. Si l'on utilise des amorces oligonucléotidiques spécifiques de la dengue, les techniques de transcription inverse-amplification génique, permettent de déceler un petit nombre de molécules d'ARN de la dengue au sein de millions d'autres molécules d'ARN. Contrairement à l'amplification biologique plus limitée obtenue grâce aux cultures, l'amplification enzymatique (de l'ordre du million de fois) peut être obtenue en quelques heures. En outre, comme l'acide nucléique peut être séparé des protéines lors d'une étape de préparation du prélèvement, on peut purifier l'ARN de la dengue en le débarrassant des complexes immuns. Ainsi, les techniques de transcription inverse-amplification génique offrent pour la première fois la possibilité de repérer le virus de la dengue pendant la convalescence, lorsque les anticorps circulants empêchent de le déceler autrement. Toutefois, ces techniques requièrent un mode opératoire méticuleux, car elles donnent très souvent des faux positifs dus à une contamination.

Plusieurs laboratoires ont publié des protocoles de dépistage de la virémie de la dengue grâce à la transcription inverse-PCR. Ces techniques offrent deux stratégies d'identification des quatre sérotypes de la dengue : la combinaison des

quatre paires d'amorces oligonucléotidiques spécifiques de sérotypes dans un seul tube à essais, ou l'utilisation d'une paire d'amorces oligonucléotidiques générales de la dengue, demandant une étape ultérieure pour classifier les résultats positifs à l'aide d'oligonucléotides spécifiques de sérotype. Ces deux approches se sont avérées très prometteuses lors des essais préliminaires. Néanmoins, cette technique doit pour l'instant rester un outil de recherche; la généralisation de son application demande qu'on en ait une plus grande expérience, qu'on parvienne à un consensus sur la préparation optimale des prélèvements, et que l'on détermine les séquences des amorces oligonucléotidiques capables de déceler tous les génotypes de la dengue en circulation, ou la plupart d'entre eux.

Tests sérologiques

Un diagnostic de dengue par isolement du virus ou détection des antigènes est préférable à un diagnostic sérologique; cependant, ce dernier est utilisé pour confirmer la plupart des cas de dengue. Si ces dosages sérologiques peuvent, dans de nombreux cas, permettre de poser un diagnostic présomptif d'infection *récente* à partir d'un seul prélèvement de sérum, on ne peut poser un diagnostic définitif d'infection *aiguë* que lorsqu'on détecte une élévation des concentrations d'immunoglobulines antidengue dans des sérums appariés. Le diagnostic de dengue aiguë est alors possible, car on sait que les concentrations d'anticorps n'augmentent que pendant 2 à 4 semaines après l'infection. Leur retour ultérieur au niveau initial demande ensuite 6 à 24 semaines, au cours desquelles des dosages isolés sur sérum peuvent encore révéler des concentrations élevées d'anticorps antidengue (IgM ou IgG). Les techniques sérologiques les plus communément employées pour le diagnostic de la dengue sont les tests MAC-ELISA et IH. On trouvera ci-après la description de ces deux tests et d'autres épreuves moins utilisées.

MAC-ELISA

Qu'il s'agisse d'une primo-infection ou d'une infection secondaire par le virus de la dengue, le MAC-ELISA permet de mesurer une élévation des concentrations d'IgM spécifiques de la dengue, même dans des prélèvements de sérum recueillis à un ou deux jours d'intervalle au cours de la phase aiguë. Les prélèvements recueillis dans les 36 heures qui précèdent ou suivent la défervescence se prêtent également à un diagnostic par MAC-ELISA. Dans les cas où l'on ne dispose que d'un seul prélèvement, la détection des IgM antidengue permet de poser un diagnostic d'infection récente par le virus de la dengue, même en cas de primo-infection lorsque la concentration d'anticorps lors de la réaction d'inhibition de l'hémagglutination n'autoriserait pas le diagnostic.

Du fait que les IgM antiflavivirus sont spécifiques de complexe (c'est-à-dire que l'on peut en général distinguer les IgM produites en réponse à l'infection par le virus de la dengue de celles produites en réponse aux infections par les virus de l'encéphalite japonaise, de l'encéphalite de St Louis, de l'encéphalite de la vallée de la Murray, par les virus West Nile ou Kunjin), le diagnostic d'infection aiguë

ou récente par le virus de la dengue peut être posé en les testant en présence d'une collection d'antigènes. Cette caractéristique est importante lorsque l'on évalue des cas dont les symptômes peuvent être imputables à différents virus (par exemple, la fièvre et l'éruption peuvent être causées par le virus de la dengue ou le virus West Nile; la fièvre, l'obnubilation et le déficit neurologique peuvent être dus à une infection par le virus de la dengue ou par n'importe quel virus du complexe des encéphalites à flavivirus transmises par les moustiques). Cependant, on rappellera qu'il est possible de rencontrer une certaine réactivité croisée entre flavivirus, et que les résultats des autres tests sérologiques, virologiques et épidémiologiques doivent également servir à déterminer avec certitude le virus infectant.

Un autre avantage du MAC-ELISA est qu'il peut être utilisé tel quel pour déceler des IgM antiflavivirus dans le liquide céphalo-rachidien. Comme les

Tableau 4.3.
Interprétation des résultats du MAC-ELISA[a]

Réponse en anticorps (IgM)	Intervalle S1-S2[b]	Rapport des IgM aux IgG	Interprétation
Augmentation de la fraction molaire	2–14 jours	Elevé	Primo-infection aiguë par un flavivirus
		Faible	Infection secondaire aiguë par un flavivirus
Elevée, pas de changement de la fraction molaire	2–14 jours	Elevé	Primo-infection récente par un flavivirus
		Faible	Infection secondaire récente par un flavivirus
Elevée	(Prélèvement unique)	Elevé	Primo-infection récente par un flavivirus
		Faible	Infection récente par un flavivirus, probablement secondaire

[a] Critères définis empiriquement à partir de données recueillies par l'U.S. Armed Forces Research Institute of Medical Sciences, Bangkok, Thaïlande. Les laboratoires devront évaluer la sensibilité de leur technique à l'aide de sérums normalisés disponibles auprès du Department of Virology, U.S. Armed Forces Research Institute of Medical Sciences, 315/6 Rajvithi Road, Bangkok 10400, Thaïlande (télécopie : 66-2-664-4760), des Centres collaborateurs OMS de référence et de recherche sur les arbovirus et/ou les fièvres hémorragiques, ou des Centres collaborateurs OMS pour les maladies nouvelles, émergentes et réémergentes (voir annexe 6). Pour conclure que le virus de la dengue a suscité la formation d'IgM antiflavivirus, les laboratoires devront effectuer le test avec une collection d'antigènes de flavivirus appropriée à l'échelon régional. Des résultats exprimés le rapport entre la densité optique (DO) de l'échantillon testé et la DO de l'échantillon de référence positif réduiront la variation intertitrages. Les résultats s'écartant de plus de deux écarts types de la moyenne des sérums témoins négatifs sont supposés indiquer des taux élevés d'IgG ou d'IgM antiflavivirus. Les laboratoires devront fixer des critères appropriés pour classer les réponses sérologiques primaires et secondaires. Ils devront également évaluer la spécifité de leur titrage au moyen d'une batterie de sérums dépourvus d'anticorps antiflavivirus.

[b] Les directives ne s'appliquent pas aux intervalles entre prélèvements aigus (S 1) et prélèvements de convalescence (S 2) supérieurs à 14 jours.

IgM ne traversent en général pas la barrière hémato-encéphalique, la détection d'IgM dans le liquide céphalo-rachidien est un résultat diagnostique important, car il signifie que le flavivirus se réplique à l'intérieur du système nerveux central.

La technique MAC-ELISA fournit davantage de renseignements et est plus efficace que les autres épreuves sérologiques; elle est particulièrement intéressante pour les laboratoires qui testent un grand nombre d'échantillons. L'absence de réactifs normalisés constitue un obstacle à sa diffusion. On a décrit plusieurs versions de cette technique, qui sont effectuées sur des plaques à 96 cupules et dont les résultats sont lus au spectrophotomètre. Elles possèdent certaines caractéristiques en commun, dont l'utilisation d'anti-IgM que l'on trouve dans le commerce et qui sert à enrober les plaques de façon à capturer un échantillon aléatoire d'isotypes d'immunoglobulines dans le sérum testé. Le prélèvement de sérum peut être testé à une même dilution ou à plusieurs dilutions en présence d'un excès d'antigène de la dengue provenant de tissu cérébral de souris infectées ou de lysats de cultures cellulaires, et l'on utilisera un anticorps détecteur pour mesurer la quantité d'antigène de la dengue fixée par le sérum testé. On déterminera les caractéristiques de chaque dosage d'après le type et la quantité d'antigène de la dengue utilisé, l'anticorps détecteur et les témoins positifs et négatifs employés pour fixer un seuil de positivité. L'interprétation des résultats du MAC-ELISA est résumée dans le tableau 4.3.

Epreuve d'inhibition de l'hémagglutination (IH)

L'épreuve d'inhibition de l'hémagglutination est un test simple, sensible et reproductible qui présente l'avantage de faire appel à des réactifs que l'on peut préparer localement. Il présente un inconvénient, à savoir que les prélèvements de sérums doivent être traités préalablement par l'acétone ou le kaolin afin d'éliminer les inhibiteurs de l'hémagglutination non spécifiques, puis adsorbés sur hématies d'oie ou hématies humaines (groupe O) pour éliminer les agglutinines non spécifiques. En outre, pour être utilisée de façon optimale, l'IH exige que l'on dispose de sérums appariés. Ces derniers sont très faciles à obtenir lors de l'admission (sérum aigu) ou de la sortie (sérum convalescent) de l'hôpital. Si l'intervalle qui sépare le premier prélèvement du second est inférieur à 7 jours, l'IH ne permettra pas forcément de diagnostiquer une primo-infection. Elle ne permet pas non plus normalement de faire la distinction entre des infections dues à des flavivirus étroitement apparentés, par exemple le virus de la dengue et le virus de l'encéphalite japonaise, ou le virus de la dengue et le virus West Nile.

Les virus de la dengue agglutinent les érythrocytes d'oie et de certaines autres espèces, ainsi que les hématies humaines trypsinées du groupe O. L'IH repose sur l'aptitude des anticorps antidengue à inhiber cette agglutination. C'est une épreuve décrite dans la plupart des manuels de virologie.

- Les sérums doivent être traités au kaolin ou à l'acétone, puis adsorbés sur érythrocytes d'oie ou érythrocytes humains trypsinés de groupe O.

- Tous les sérums d'un malade doivent être testés lors d'une même opération avec 4 à 8 unités hémagglutinantes des 4 antigènes de la dengue. (Pour le dépistage, on peut utiliser un seul antigène peu spécifique (en général DEN–1 ou DEN–4), la perte de sensibilité pour les primo-infections étant minime. Si un test de dépistage appliqué à des sérums appariés est négatif, les échantillons peuvent alors être à nouveau testés avec les 4 antigènes de la dengue.)
- Des sérums appariés négatifs devront être testés en présence de l'antigène du virus Chikungunya dans les régions où il est endémique.
- On inclura dans chaque test des sérums positifs ou négatifs connus afin de normaliser les résultats et d'effectuer un contrôle de la qualité: les sérums de référence peuvent être obtenus auprès des Centres collaborateurs OMS de référence et de recherche sur les arbovirus et/ou les fièvres hémorragiques ou les Centres collaborateurs OMS pour les maladies nouvelles, émergentes et réémergentes (voir annexe 6).

Tableau 4.4
Interprétation des réponses en anticorps antidengue dans la réaction d'IH[a]

Réponse en anticorps	Intervalle S1-S2[b]	Titre pendant la convalescence[c]	Interprétation
augmentation ⩾4	⩾7 jours	⩽1 : 1280	Primo-infection aiguë à flavivirus
augmentation ⩾4	Tout échantillon	⩾1 : 2560	Infection secondaire aiguë à flavivirus
augmentation ⩾4	< 7 jours	⩽1 : 1280	Infection aiguë à flavivirus, primaire ou secondaire
Aucun changement	Tout échantillon	> 1 : 2560	Infection secondaire récente à flavivirus
Aucun changement	⩾7 jours	⩽1 : 1280	Pas de dengue
Aucun changement	< 7 jours	⩽1 : 1280	Impossible à interpréter
Non précisée	Echantillon unique	⩽1 : 1280	Impossible à interpréter

[a] Ces critères ont été définis empiriquement à partir des données recueillies par l'U.S. Armed Forces Research Institute of Medical Sciences de Bangkok, Thaïlande. Chaque laboratoire doit définir lui-même la sensibilité de son dosage à l'aide des sérums normalisés fournis par les Centres collaborateurs OMS de référence et de recherche sur les arbovirus et/ou les fièvres hémorragiques ou les Centres collaborateurs OMS pour les maladies nouvelles, émergentes et réémergentes (voir annexe 6). Les laboratoires doivent également établir des données de base pour la population desservie pendant une période où la transmission des flavivirus est faible ou nulle.

[b] Intervalle en nombre de jours entre les prélèvements de phase aiguë (S1) et de convalescence (S2).

[c] En présence de n'importe quel antigène de la dengue.

La réponse à une primo-infection de dengue se caractérise par une évolution lente des anticorps inhibant l'hémagglutination. Comme l'IH ne permet pas de distinguer les différents isotypes d'immunoglobulines, la faible concentration ou l'absence d'anticorps détectables dans le sérum de phase aiguë prélevé avant le cinquième jour de la maladie, ainsi que les titres d'anticorps obtenus feront conclure à une réponse en anticorps primaire (tableau 4.4). Lors d'une infection secondaire, la réponse en anticorps est caractérisée par l'évolution rapide des

anticorps inhibant l'hémagglutination. Tous les anticorps réagissent avec l'ensemble des flavivirus, et un diagnostic spécifique est donc impossible sur la base de cette seule épreuve. Lorsqu'elle est positive, on note une progression d'un facteur 4 ou davantage entre les titres des sérums de phase aiguë et de convalescence, le titre maximal d'anticorps dépassant toujours 1 : 1280 en cas d'infection secondaire et chutant en général au-dessous de ce rapport lors d'une primo-infection.

Tests de neutralisation

Si l'on a décrit plusieurs épreuves de neutralisation pour le virus de la dengue, la méthode la plus sensible et la plus spécifique reste l'épreuve par réduction des plages à charge virale constante en présence de dilutions sériques. A la suite d'une primo-infection de dengue, on décèle au début de la convalescence des anticorps neutralisants relativement spécifiques. Après une infection secondaire, l'organisme produit des titres élevés d'anticorps neutralisants dirigés contre au moins deux sérotypes du virus de la dengue (et en général contre les quatre), ainsi que contre d'autres flavivirus. Dans de nombreux cas d'infections successives, lorsque l'on teste des prélèvements effectués au bon moment, le titre le plus élevé d'anticorps neutralisants présents dans le sérum de convalescent est celui de l'anticorps dirigé contre le virus qui avait infecté précédemment le malade (et non contre celui qui l'infecte actuellement).

Titrage immunologique par «dot-blot»

La technique du «dot-blot» est relativement récente et les réactifs et protocoles d'épreuves nécessaires à sa mise en œœuvre évoluent constamment. Il existe au moins un titrage «dot-blot» pour les anticorps de la dengue dans le commerce. Cette technique intéressant de plus en plus les fabricants, on devrait bientôt pouvoir en trouver d'autres sur le marché.

Epreuve de fixation du complément

On peut également recourir à l'épreuve de fixation du complément pour le diagnostic sérologique, bien qu'il s'agisse du dosage sérologique le moins sensible et que les autres méthodes l'aient largement remplacé. Les anticorps qui fixent le complément apparaissent en règle générale plus tard que les IgM ou les anticorps IH et sont habituellement plus spécifiques. Par conséquent, ils peuvent être utiles pour confirmer une dengue lorsque les prélèvements de sérums appariés ont été effectués tardivement. Lorsque l'intervalle entre S1 et S2 est inférieur à 2 semaines et que les titres d'anticorps de fixation du complément ont quadruplé, on est en présence d'une réponse sérologique secondaire.

CHAPITRE 5

Vecteurs: surveillance et lutte

Le vecteur le plus important du virus de la dengue est *Aedes aegypti*, un moustique qui doit constituer la cible principale des activités de surveillance et de lutte. Les autres espèces ne devront être prises en considération que si des indices fiables prouvent qu'elles jouent un rôle non négligeable sur le plan épidémiologique dans la transmission de la dengue.

Surveillance

On fait appel à la surveillance entomologique pour déterminer les modifications de la répartition géographique et de la densité du vecteur, évaluer les programmes de lutte antivectorielle, obtenir des mesures relatives de l'importance des populations au cours du temps et faciliter la prise de décisions appropriées et en temps utile concernant les interventions. Elle peut également servir à identifier les régions à forte densité d'infestation ou les périodes d'accroissement de la population. Il existe un certain nombre de méthodes qui permettent de déceler ou de surveiller les populations de larves ou d'adultes. Le choix des méthodes d'échantillonnage dépendra des objectifs de la surveillance, du degré d'infestation, des moyens financiers disponibles et des compétences du personnel. On trouvera au tableau 5.1 des indications relatives au choix des méthodes de surveillance d'*Ae. aegypti*.

Plusieurs indices permettent de surveiller les populations d'*Ae. aegypti* sur le plan de la transmission des virus de la dengue. Ceux qui s'appliquent aux populations larvaires sont les suivants: indice d'habitations, c'est-à-dire pourcentage d'habitations infestées par des larves ou des pupes; l'indice de récipients, à savoir le pourcentage de récipients d'eau infestés par des larves ou des pupes; et l'indice de Breteau, c'est-à-dire le nombre de récipients positifs pour 100 habitations. Lorsque l'on utilise l'indice d'habitations ou l'indice de Breteau, l'habitation est définie comme étant constituée par une unité de logement et ses annexes, quel que soit le nombre de personnes hébergées.

L'abondance des moustiques adultes est exprimée soit par le nombre de moustiques qui se posent, soit par la densité de moustiques se reposant à l'intérieur des habitations pendant une période de collecte donnée. Les collectes de moustiques (s'étant posés ou ayant piqué) sur l'homme constituent un moyen sensible mais très fastidieux de détection des infestations peu importantes. Les taux de capture sont en général exprimés en nombre de moustiques qui se posent/piquent par personne-heure. La collecte des moustiques au repos consiste à rechercher systématiquement *Ae. aegypti*, qui se repose régulièrement à l'intérieur des habitations où il se cache (débarras et

Tableau 5.1
Méthodes de surveillance d'*Aedes aegypti*

Objectif	Méthode					
	Enquête sur les populations larvaires	Collecte sur l'homme	Collecte de moustiques au repos	Pondoirs-pièges	Pièges pour larves (pneus)	Sensibilité aux insectides
Enquêtes d'infestation initiale	X			X		X
Programme de surveillance des faibles niveaux d'infestation : indice d'habitations <5%	X	X	X[a]	X	X	
Programme de surveillance des indices d'habitations ⩾5%	X	X	X[a]			
Surveillance contre la réinfestation	X			X	X	
Vérification de l'éradication	X	X	X	X	X	
Evaluation des méthodes de lutte[b]	X	X	X	X	X	X

[a] Il est recommandé d'utiliser un aspirateur posé sur le dos.

[b] Le choix de la méthode dépend de l'intervention.

dessous de meubles). Des collectes d'adultes au repos effectuées avec des aspirateurs à dos est un moyen efficace d'évaluer la densité de la population adulte. Cette densité est exprimée en nombre d'adultes par habitation (femelles, mâles ou les deux) ou en nombre d'adultes recueillis par unité de temps. Chaque fois que les enquêtes larvaires indiquent un faible degré d'infestation (par exemple, lorsque l'indice de Breteau est < 5), on peut utiliser les pondoirs-pièges comme méthode de surveillance complémentaire. Ils se sont avérés particulièrement utiles pour la détection précoce des réinfestations dans des zones d'où le moustique avait été éliminé.

Aedes aegypti a une distance de vol relativement courte, mais même ainsi, il faut un très grand nombre de points de capture pour assurer une surveillance précise des zones à risque. Comme ce n'est généralement pas possible, le mieux consiste à centrer les opérations de surveillance sur les zones à haut risque définies par l'expérience ou les conditions environnementales. On accordera également une attention particulière à l'évaluation des régions où ont été menées des activités de lutte, afin de mettre en œuvre les mesures correctives requises.

Dans les zones très peuplées, beaucoup de gens peuvent être exposés même si l'indice d'habitations est faible. La distance entre les habitations peut avoir une certaine importance du point de vue épidémiologique, surtout dans les zones à logements sans étages. Dans les habitations à étages, la population par unité de surface sera probablement plus élevée et il faut donc séparer les données d'enquêtes portant sur les habitations sans étages de celles qui concernent les habitations à plusieurs étages.

Les mesures de lutte d'urgence reposent principalement sur des épandages d'insecticides et il est indispensable de contrôler périodiquement la sensibilité du vecteur aux insecticides les plus largement employés, comme le téméphos, le malathion, le fenthion et le fénitrothion. Dans les pays tropicaux où de vastes régions sont exemptes de ce vecteur, la surveillance contre l'infestation revêt une importance capitale. On accordera une attention toute particulière à la surveillance des ports, des aéroports et autres points d'entrée, des cimetières et des installations de stockage ou de rechapage de vieux pneus. Les ports dans lesquels arrivent des navires en provenance de régions infestées doivent avoir des programmes d'inspection permanents. Les cimetières, avec leurs vases de fleurs artificielles ou naturelles, constituent des foyers importants d'*Aedes*. Les entreprises de rechapage qui reçoivent des cargaisons de pneus usés en provenance de régions infestées peuvent constituer d'importants sites d'introduction d'*Aedes* dans les zones urbaines. Un bon programme de surveillance visant à éviter l'infestation est bien moins coûteux qu'un programme d'éradication ou de lutte qu'il faut mettre en place une fois que l'infestation a eu lieu.

Lutte antivectorielle[1]

L'élément le plus efficace de la lutte antivectorielle repose sur l'aménagement de l'environnement, c'est-à-dire sur la planification, l'organisation, la mise en

[1] Voir aussi: Rozendaal JA. *Vector control: methods for use by individuals and communities.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1997 (version française en préparation).

œuvre et la surveillance d'activités visant à modifier ou à manipuler les facteurs environnementaux dans l'intention de prévenir ou de diminuer la propagation du vecteur et le contact homme-vecteur-agent pathogène. En Asie et dans les Amériques, *Ae. aegypti* se reproduit principalement dans les récipients fabriqués par l'homme, alors qu'en Afrique, aussi bien des cavités naturelles (creux d'arbres et aisselles de feuilles) que des récipients artificiels servent de gîtes larvaires. Au début du siècle, la lutte contre *Ae. aegypti* était basée, à Cuba comme à Panama, sur certaines formes d'aménagement de l'environnement et de nombreux programmes reprennent actuellement dans les Amériques cette tactique de base. La gestion de l'environnement fait également partie des mesures de lutte prises contre *Ae. albopictus*, vecteur secondaire de la dengue dans le Pacifique et en Asie, et vecteur potentiel, suite aux infestations récentes, en Afrique, en Europe méridionale et dans les Amériques.

En 1980, le Comité OMS d'experts de la Biologie des Vecteurs et de la Lutte antivectorielle a défini trois méthodes d'aménagement de l'environnement:[1]

- *Modification de l'environnement*–transformation physique à long terme des habitats du vecteur.
- *Manipulation de l'environnement*–modifications temporaires de l'habitat des vecteurs suite à des activités planifiées visant à produire des conditions défavorables pour la reproduction du vecteur.
- *Modifications de l'habitat et du comportement humain*–efforts visant à réduire les contacts homme-vecteur-agent pathogène.

Méthodes d'aménagement de l'environnement

Les méthodes d'aménagement de l'environnement visant à lutter contre *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus* et à réduire les contacts homme-vecteur passent par l'amélioration de l'approvisionnement et du stockage de l'eau, la gestion des déchets solides et la modification des habitats larvaires fabriqués par l'homme. Le tableau 5.2 résume les principales méthodes de manipulation de l'environnement utilisées pour lutter contre les habitats larvaires d'*Aedes*.

L'aménagement de l'environnement doit être axé sur la destruction, l'altération, l'élimination ou le recyclage des récipients et habitats larvaires naturels produisant le plus grand nombre d'*Aedes* adultes dans chaque communauté. Ces programmes doivent être menés conjointement avec des programmes d'éducation sanitaire et des séances d'information encourageant la participation communautaire pour planifier, exécuter et évaluer les programmes de gestion des gîtes larvaires (par exemple, campagnes régulières de nettoyage ou d'hygiène domestique).

[1] *La lutte antivectorielle par l'aménagement de l'environnement. Quatrième rapport du Comité OMS d'experts de la Biologie des Vecteurs et de la Lutte antivectorielle.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1980 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 649). Voir aussi: *Lutte contre les vecteurs du paludisme et autres maladies transmises par des moustiques. Rapport d'un groupe d'étude de l'OMS.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1995 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 857).

Tableau 5.2
Mesures d'aménagement de l'environnement pour lutter contre les gîtes larvaires d'*Aedes aegypti*[a]

Gîtes larvaires	Nettoyer	Recouvrir	Entreposer sous abri	Modifier les caracté-risitiques	Utiliser des billes de polystyrène expansé	Remplir (sable/terre)	Recueillir : recycler ou éliminer	Percer ou vider
Utiles :								
Réservoir/citerne d'eau	+	+		+	+			
Bidon (150 à 200 litres)	+	+		+	+			
Vase de fleurs rempli d'eau	+					+		
Plantes en pots avec soucoupes	+							
Pièce d'eau/fontaine ornementale	+							
Gouttière du toit	+							
Récipient d'eau pour les animaux	+							
Pas indispensables :								
Pneus usés		+	+			+	+	
Gros appareils inutilisés							+	
Seaux (<20 litres) inutilisés			+				+	+
Boîtes de conserve							+	+
Naturels :								
Creux d'arbres						+		
Creux de rochers						+		

[a] Adapté de (avec autorisation) : *Dengue and dengue haemorrhagic fever in the Americas : Guidelines for prevention and control,* Washington, DC, Organisation panaméricaine de la Santé, 1994 (Publicaion scientifique N° 548).

bles sur les habitats larvaires et les zones qui les entourent. Cela permet de détruire les infestations larvaires actuelles et futures dans les récipients d'eau non potable et de tuer les moustiques adultes fréquentant ces endroits. Cette méthode peut être employée pour traiter les récipients colonisés par *Ae. aegypti*, qu'ils contiennent ou non de l'eau. Les parois internes et externes des récipients sont traitées jusqu'à être recouvertes d'un film insecticide; on couvre aussi toute paroi murale située dans un rayon de 60 cm autour du récipient. La surface de l'eau non potable présente dans ces récipients est également traitée. Les insecticides actuellement employés pour ce type de traitement sont le malathion, le fénitrothion, le fenthion et certains pyréthrinoïdes.

La pulvérisation spatiale consiste à disperser des gouttelettes microscopiques d'insecticide dans l'air pour tuer les moustiques adultes et on l'emploie dans les situations d'urgence lorsqu'une flambée de dengue s'est déclarée. On emploie généralement deux formes de pulvérisations spatiales contre *Ae. aegypti* : le brouillard thermique et les aérosols (brouillard froid) et brumes à volume ultra-faible (VUF). Le brouillard thermique est produit par un appareil dans lequel l'insecticide, généralement mélangé à une huile dont le point d'éclair est suffisamment élevé, est vaporisé en étant injecté dans un courant de gaz chaud à grande vitesse. Une fois libérée dans l'atmosphère, l'huile qui transporte l'insecticide se condense et forme un brouillard. Le malathion, le fénitrothion, le fenthion et certains pyréthrinoïdes sont utilisés dans la production de brouillards thermiques. Les aérosols et brumes à VUF sont utilisés dans

Tableau 5.3
Choix d'insecticides et doses à utiliser pour la pulvérisation à froid contre *Aedes aegypti* [a]

Insecticide	Dose (grammes de matière active/ha)
Organophosphorés	
Malathion	112–693
Fénitrothion	250–300
Naled	56–280
Pyrimiphos-méthyl	230–330
Pyréthrinoïdes	
Deltaméthrine	0,5–1,0
Resméthrine	2–4
Bioresméthrine	5
Perméthrine	5
Cyperméthrine	1–3
Lambda-cyhalothrine	1

[a] D'après DC Chavasse, HH Yap, *Chemical methods for the Control of vectors and pests of public health importance*, Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1997 (document non publié WHO/CTD/WHOPES/97.2, disponible sur demande auprès de la Division de la Lutte contre les Maladies tropicales, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse).

l'application de faibles quantités d'un insecticide liquide concentré. L'application de moins de 4,6 litres/ha d'un concentré d'insecticide est en général considérée comme étant à volume ultra-faible. On trouvera au tableau 5.3 une liste des insecticides et des doses à utiliser dans les pulvérisations à froid pour lutter contre *Ae. aegypti*.

Les aérosols et brumes peuvent être appliqués à l'aide d'appareils portatifs, de générateurs montés sur des véhicules, d'hélicoptères ou d'aéronefs à voilure fixe. Le matériel porté sur le dos peut être utilisé pour l'application de brumes insecticides sur de petites zones ou dans des endroits où le matériel monté sur véhicule n'est pas utilisable. On peut traiter de cette manière en moyenne 80 maisons par jour, mais il faut pour cela deux ou trois opérateurs, car le poids de l'appareil et les vibrations du moteur obligent les opérateurs à se reposer fréquemment.

On peut utiliser des générateurs d'aérosols montés sur véhicules dans les zones urbaines et suburbaines disposant d'un bon réseau routier. Une telle machine peut couvrir 1500 à 2000 habitations par jour. Pour déterminer la couverture obtenue lors d'un seul passage, il faut surveiller les conditions environnements et standardiser le matériel, la vitesse du véhicule et la largeur des bandes traitées. Il est utile, pour planifier une couverture maximale, de disposer de cartes des zones à traiter montrant l'ensemble des routes carrossables. Un effort éducatif sera peut-être nécessaire pour persuader les habitants d'ouvrir leurs portes et fenêtres de façon à augmenter l'effet du programme de pulvérisations. Comme *Ae. aegypti* se repose habituellement à l'intérieur des habitations, l'efficacité de l'application d'aérosols à l'aide de générateurs montés sur véhicules a été contestée; il faut donc qu'une surveillance des populations naturelles de moustiques, par opposition aux moustiques élevés pour les besoins des dosages biologiques, accompagne les efforts de lutte de façon à déterminer quel est l'impact des programmes de pulvérisations sur les différents habitats.

On a souvent recours aux pulvérisations aériennes lorsqu'il s'agit de traiter une surface importante en peu de temps. Si le matériel (aéronefs équipés d'un système de pulvérisation) représente un coût initial élevé, ce type d'épandage peut s'avérer le plus rentable du fait qu'on peut traiter des zones très importantes en un seul vol. Comme pour les générateurs montés sur véhicules, il est important de faire en sorte que l'insecticide atteigne bien les habitats des moustiques. Pour des épandages aériens sous VUF, on peut utiliser les insecticides suivants: malathion, fénitrothion, naled, pyrimiphos-méthyl, resméthrine, cyperméthrine, lambda-cyhalothrine et deltaméthrine. Les paramètres de l'épandage aérien d'insecticides peuvent varier et dépendent du type d'aéronef utilisé, de la sensibilité locale aux insecticides et du matériel employé. On les pratiquera de préférence tôt le matin, à une température inférieure à 27 °C et avec un vent de moins de 16 km/heure.

Directives relatives à la lutte chimique

L'utilisation sans aucun discernement des insecticides pour la prévention et la lutte contre la dengue est à proscrire. Au cours des périodes où l'activité du virus

de la dengue est faible ou inexistante, on peut intégrer les mesures visant à la réduction des sources d'infestation, décrites plus haut dans la section *Méthodes d'aménagement de l'environnement*, à l'application de larvicides dans les récipients qu'on ne peut éliminer, recouvrir, remplir ni rendre inoffensifs autrement. En cas d'urgence, s'il s'agit de contenir une épidémie, ou de prévenir une flambée imminente, on entreprendra un programme de destruction rapide et massive des populations d'*Ae. aegypti* à l'aide d'insecticides, au moyen des techniques précédemment décrites.

Mesures de sécurité applicables à la lutte chimique

Tous les pesticides sont plus ou moins toxiques; il faut donc observer des précautions lors de leur utilisation, notamment en ce qui concerne la manipulation des pesticides, les bonnes pratiques d'application et les indications d'utilisation à l'intérieur et autour des logements occupés. On organisera un plan de sécurité relatif aux applications d'insecticides selon les axes suivants:

- Suivre soigneusement le mode d'emploi figurant sur l'étiquette du pesticide.
- Fournir au personnel d'épandage au moins deux uniformes leur permettant d'en changer fréquemment.
- Porter des gants et masques de sécurité pour les activités très exposées comme le réglage des appareils d'application.
- Disposer d'installations où se changer et se laver, suffisamment approvisionnées en eau et en savon.
- Retirer tous les vêtements de travail à la fin de chaque journée d'épandage et prendre une douche ou un bain.
- Laver régulièrement les vêtements de travail.
- Accorder une attention particulière au lavage des gants, car le port de gants contaminés peut être dangereux.
- Après un épandage se laver les mains avant de manger et ne pas fumer durant les heures de travail.
- Ne pas exposer le personnel d'épandage à des substances toxiques pendant des périodes dépassant la durée recommandée.
- Prendre les mesures voulues pour éliminer les récipients d'insecticides vides.
- Surveiller les concentrations sanguines de cholinestérase en cas d'utilisation d'organophosphorés.
- Prévoir en toute occasion la supervision des opérations par une personne qualifiée.

On trouvera des directives spécifiques à la sécurité d'emploi des insecticides dans *Sécurité d'emploi des pesticides. Quatorzième rapport du Comité OMS d'experts de la Biologie des Vecteurs et de la Lutte antivectorielle*, Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1991 (OMS, Série de Rapports techniques N° 813) et dans *Chemical methods for the control of vectors and pests of pubic health importance*,Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1997 (document non publié WHO/CTD/WHOPES/ 97.2, disponible sur demande

auprès de la Division de la Lutte contre les Maladies tropicales, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse).

Surveillance de la sensibilité aux insecticides

Au cours des 40 dernières années, on a largement utilisé les substances chimiques pour lutter contre les moustiques et autres insectes ayant une importance en santé publique. Il s'en est suivi dans plusieurs pays l'émergence d'une résistance d'*Aedes aegypti* et d'autres vecteurs de la dengue aux insecticides couramment employés, à savoir le téméphos, le malathion, le fenthion, la perméthrine, le propoxur et le fénitrothion. Il est donc conseillé d'obtenir, avant de commencer les opérations de lutte, des données de référence sur la sensibilité aux insecticides et de continuer ensuite à surveiller cette sensibilité périodiquement. Il existe des nécessaires mis au point par l'OMS pour tester la sensibilité des moustiques adultes et des larves de moustiques, ainsi que d'autres arthropodes vecteurs. On peut se les procurer auprès de la Division de la Lutte contre les Maladies tropicales, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse (télécopie: 41 22 791 4777).

Protection individuelle

Les mesures de protection individuelle ont été très largement préconisées pour s'efforcer de protéger les populations indigènes rurales contre le paludisme. Les moustiquaires ou rideaux imprégnés de pyréthrinoïdes semblent efficaces contre les moustiques qui se nourrissent la nuit. Cependant, dans le cas des *Aedes* vecteurs de la dengue qui se nourrissent le jour, ces mesures sont moins utiles. Néanmoins, elles peuvent être appliquées à certains groupes particuliers comme les personnes alitées, les nourrissons ou les gens qui doivent dormir durant la journée. Il est recommandé aux touristes et autres visiteurs occasionnels qui se rendent dans des régions d'endémie de la dengue d'utiliser des répulsifs anti-insectes que l'on trouve dans le commerce. En ce qui concerne les habitants et les personnes qui font un séjour prolongé dans des régions d'endémie, ils peuvent imprégner leurs vêtements de perméthrine.

Lutte biologique

Les interventions basées sur l'introduction de prédateurs, de parasites, ou d'organismes qui entrent en compétition avec *Ae. aegypti* ou *Ae. albopictus* ou qui en réduisent le nombre par d'autres moyens, restent très expérimentales et les données relatives à leur efficacité sont basées sur les résultats d'opérations effectuées à petite échelle sur le terrain. Les poissons larvivores et *Bacillus thuringiensis* H–14 (BTI) sont les deux organismes les plus fréquemment employés. Les avantages des mesures de lutte biologique sont l'absence de contamination chimique de l'environnement, la spécificité d'action contre les organismes cibles (l'effet de BTI, par exemple, se limite aux moustiques et diptères voisins), et l'autodispersion de certains agents dans des sites qui seraient difficiles à traiter autrement.

Parmi les inconvénients de la lutte biologique, on peut citer le coût de la production des organismes, les difficultés d'application et de production de ces derniers, leur utilité limitée dans les milieux aquatiques où la température, le pH et la pollution organique se situent en dehors de la zone d'efficacité de l'agent de lutte, et le fait qu'ils ne sont efficaces que contre les stades immatures des moustiques vecteurs. En outre, une diminution du nombre de larves n'entraîne pas nécessairement une diminution correspondante de la transmission de la maladie, car lorsque la nourriture est limitée, la baisse des densités larvaires peut entraîner l'apparition d'adultes plus gros et en meilleure santé, plus aptes à survivre.

Le BTI est un larvicide antimoustiques attesté, inoffensif pour l'environnement, qui semble être tout à fait sans danger pour l'homme. On le trouve dans le commerce sous différents noms de marques. La grande inclusion parasporale qui se forme chez cet agent contient une toxine dont la dégranulation n'a lieu que dans l'environnement alcalin de l'intestin moyen du moustique. L'avantage de ce matériel est qu'une fois appliqué il ne détruit que les larves de moustiques, mais épargne les prédateurs entomophages qui peuvent être présents. Les formulations de BTI ont tendance à couler au fond des récipients peu après leur application et il faut donc renouveler celle-ci fréquemment. En outre, la toxine est photolabile et est détruite par la lumière du soleil. On trouve dans le commerce des formulations en briquettes qui semblent avoir une activité résiduelle plus importante et qui peuvent être utilisées en toute confiance dans l'eau de boisson.

Lutte intégrée

La lutte antivectorielle intégrée consiste à associer les diverses méthodes de lutte disponibles de la manière la plus efficace, la plus économique et la plus sûre possible, de façon à maintenir des populations de vecteurs à des niveaux acceptables. La campagne d'éradication d'*Ae. aegypti* qui a eu lieu à Cuba en 1981 associait la diminution des gîtes larvaires (réduction des sources) et la modification des réservoirs d'eau de boisson à toutes sortes d'autres interventions-législation visant à favoriser la coopération des habitants, éducation sanitaire, lutte biologique et lutte chimique. Cet effort a permis de diminuer sensiblement la densité de ce vecteur. On peut également combiner la lutte contre *Ae. aegypti* à celle contre d'autres vecteurs de maladies comme cela a été fait dans les zones urbaines de Suva, aux Fidji (1978–1979), de la République-Unie de Tanzanie (1972) ainsi qu'à Singapour (de 1968 aux années 80). A Suva, le programme a consisté à faire des campagnes de nettoyage, à procéder à des inspections des habitations, à des pulvérisations de malathion sous VUF, à prendre des mesures législatives et à faire de l'éducation sanitaire. L'inspection mensuelle des gîtes larvaires a permis de réduire sensiblement les indices larvaires. Le programme tanzanien a, lui, associé la réduction des gîtes larvaires à l'éducation du public et à des campagnes de nettoyage, et a ainsi permis d'obtenir une diminution des populations adultes d'*Aedes aegypti* et de *Culex pipiens quinquefasciatus*.

A Singapour, le programme conjoint de lutte contre *Aedes aegypti* et *Ae. albopictus* s'est attaché à la suppression des taudis, au relogement des personnes déplacées, à la réduction des gîtes larvaires par des fonctionnaires de la santé en uniforme, au nettoyage des systèmes d'évacuation d'eau, à la protection des réservoirs d'eau contre les moustiques, à l'éducation sanitaire et à la stricte application des mesures de lutte, notamment en punissant par des amendes les infractions éventuelles. L'indice d'habitations d'*Aedes* dans les quartiers pauvres est passé de 27,2% de maisons infestées au cours de la période 1966–1968 à 5,4% en 1969 après la suppression des taudis et le relogement de leurs habitants et à 1,61% pour l'ensemble de la ville en 1981. Le programme de Singapour a coûté USD 1 à 1,50 par personne et par an et a entraîné une diminution de l'incidence de la dengue ainsi qu'un abaissement des densités d'*Aedes* et de *Culex pipiens quinquefasciatus*.

Là où les activités de réduction des gîtes larvaires sont prônées par les agents de soins de santé locaux on peut associer l'aménagement de l'environnement à l'éducation sanitaire et à la communication en santé publique. Par exemple, en Indonésie, une campagne au cours de laquelle les agents des dispensaires locaux ont formé les enseignants des écoles primaires et des volontaires des associations féminines à reconnaître les cas de dengue et à appliquer un programme visant à diminuer le nombre de gîtes larvaires d'*Ae. aegypti*, a été lancée. Cette campagne a permis de diminuer sensiblement les populations d'*Ae. aegypti* dans les six mois qui ont suivi.

CHAPITRE 6

Surveillance de la maladie et lutte contre les flambées

Facteurs qui majorent les risques de flambées de dengue hémorragique

L'apparition de flambées de dengue hémorragique est liée à un certain nombre de facteurs, notamment à la densité des moustiques vecteurs, en particulier à celle d'*Aedes aegypti*. On ignore toujours quelle est la densité de population précise d'*Ae. aegypti* nécessaire pour entretenir la transmission du virus de la dengue sur le mode épidémique ou endémique, mais l'expérience de ces dernières années à Singapour laisse à penser que des indices d'habitations aussi faibles que 2% suffisent pour une transmission épidémique de la dengue dans les régions où le niveau d'immunité de la population humaine est faible. Bien souvent, quelques moustiques femelles très actifs suffisent à infecter l'ensemble d'une famille. Par ailleurs, la transmission du virus est naturellement augmentée lorsque les populations humaines sont plus denses. Dans les pays tropicaux, l'urbanisation a entraîné à la fois une prolifération d'*Ae. aegypti* et une augmentation du nombre des hôtes réceptifs.

Dans les villes, les déplacements des personnes virémiques constituent un moyen de transport des virus de la dengue plus important que les seuls mouvements d'*Ae. aegypti*. Les endroits où les gens se rassemblent au cours de la journée peuvent être des sites importants de transmission du virus de la dengue. Par exemple, les enfants peuvent être piqués à l'école par des moustiques infectés et ramener le virus chez eux ou dans d'autres quartiers de la ville. Le virus de la dengue peut également se propager dans les établissements fréquentés par un grand nombre de personnes, tels que les hôpitaux où visiteurs, patients et personnel peuvent être piqués par des moustiques infectés.

Les habitants des grandes villes où la maladie est épidémique ou endémique peuvent, s'ils sont infectés, transmettre le virus dans des villes plus petites ou des régions rurales à l'occasion de déplacements, mais les facteurs qui règlent la transmission et le maintien du virus de la dengue dans les petites villes ne sont pas bien connus. Des introductions du virus de la dengue du fait des déplacements de passagers infectés dans des vols longs courriers n'ont cessé de se produire dans les régions du Pacifique et des Caraïbes au cours des 30 dernières années.

Un peu partout dans le monde, les flambées de DH montrent des variations saisonnières. Dans les régions tropicales où le régime des moussons prévaut,

les taux d'hospitalisation pour DH augmentent au cours de la saison des pluies et diminuent plusieurs mois après la fin de celle-ci. Cette diminution est peut-être liée à une diminution de l'activité des moustiques, à une baisse de la longévité des moustiques femelles, ou à la conjonction de ces deux phénomènes, ou peut-être encore à une faible diminution de la population vectrice. Au cours de ces accalmies saisonnières, la transmission du virus se fera avec une plus grande probabilité dans les zones urbaines des régions d'endémie, où la forte densité de population humaine assure un approvisionnement constant en sujets réceptifs, et où les nombreux gîtes larvaires et lieux de repos des moustiques autour des habitations isolent les populations de vecteurs des effets des pluies saisonnières.

Surveillance de la dengue

L'objectif d'un programme de surveillance de la dengue et de la dengue hémorragique est la détection précoce des flambées, permettant la mise en œuvre rapide des mesures de lutte. Pour cela, il convient de surveiller les facteurs favorisant les flambées. Cela implique la surveillance des cas suspects de dengue et de dengue hémorragique (à l'aide des critères diagnostiques définis dans le chapitre 2), la notification des cas, et des investigations épidémiologiques et entomologiques. Une telle surveillance est indiquée dans toutes les régions d'endémie ou susceptibles de le devenir, définies comme étant des endroits où la présence d'*Ae. aegypti* est connue. Du fait du développement des transports aériens, un patient virémique peut aller rapidement d'une région d'endémie à une région «réceptive». Ainsi, on peut s'attendre à tout moment à ce que le virus de la dengue soit introduit dans des régions où *Ae. aegypti* est présent. Par conséquent, dans un programme de surveillance de la dengue et de la dengue hémorragique, il faudra inclure les activités ci-après.

Surveillance des maladies fébriles

Pour la surveillance des maladies fébriles, des dispensaires sentinelles situés en des points stratégiques des régions à haut risque devront notifier une fois par semaine à l'autorité nationale de santé publique le nombre de malades examinés et le nombre de ceux dont la température buccale ou axillaire était supérieure à 38 °C. Ainsi, toute augmentation anormale de l'incidence de ces maladies pourra être dépistée. En pareil cas, on cherchera à déterminer l'étiologie de la maladie à l'aide de cultures virales et d'études sérologiques (voir chapitre 4).

Identification des cas de dengue hémorragique

Il convient d'appliquer les critères normalisés relatifs au diagnostic clinique de la dengue hémorragique (voir chapitre 2) et à sa confirmation au laboratoire (voir chapitre 4). Chez le jeune enfant, la plupart des infections par le virus de la dengue sont bénignes et difficiles à distinguer d'autres maladies fébriles aiguës. La dengue classique s'observe très communément chez les adolescents et les adultes; mais dans les régions où le virus de la dengue est endémique, les habitants sont souvent immunisés à l'âge adulte et la maladie ne se déclare que

chez les adultes sensibles arrivant dans la région, tels les voyageurs. Un nombre considérable de cas bénins de dengue précède et accompagne les épidémies de DH et l'ampleur de cette dengue non compliquée s'avère parfois difficile à chiffrer. On a estimé qu'au cours des flambées, il y avait entre 150 et 200 cas de dengue pour chaque cas de DSC recensé à l'hôpital. Il est indispensable d'être conscient de ce phénomène si l'on veut planifier des programmes de prévention et de lutte concernant la dengue.

Notification des cas aux autorités sanitaires

Les cas présumés de DH (avec ou sans état de choc) doivent être notifiés aux autorités sanitaires locales, nationales et internationales compétentes. Au sein de l'autorité nationale de santé publique, un organisme est souvent désigné pour recevoir et rassembler ces données dans le cadre de la surveillance de la dengue. Celles-ci devront être dépouillées le plus rapidement possible, et l'on établira des fiches de notification qui seront soumises à l'OMS et à d'autres instances par l'intermédiaire des autorités nationales de santé publique (des exemplaires étant également adressés aux personnes et institutions ayant communiqué les données). Ces rapports doivent indiquer le nombre de cas de DH et de décès par âge, sexe, lieu géographique et date. Ils peuvent être rédigés ou présentés sous forme de tableau (on trouvera à l'annexe 7 un exemple de fiche de notification) et devront être signés par le médecin responsable.

*Surveillance d'*Aedes

On enquêtera dans tout le pays sur la présence, la densité de population et la prévalence saisonnière d'*Aedes* ainsi que sur sa sensibilité aux insecticides disponibles (voir chapitre 5). Le Siège ou les Bureaux régionaux de l'OMS peuvent apporter leur aide pour organiser et mener les enquêtes entomologiques et programmes de surveillance. Les données des enquêtes nationales devront être soumises à l'OMS de façon que cette dernière puisse identifier les régions potentiellement à risque.

Surveillance virologique

Si l'on dispose des installations et du personnel voulus, il convient d'instituer la surveillance des infections par le virus de la dengue et celle des sérotypes viraux dans les régions d'endémie. On pourrait, par exemple, chercher à obtenir les rapports relatifs à l'isolement du virus chez des malades fébriles et à recueillir et à traiter systématiquement les moustiques suspects pour essayer d'isoler le virus. Les prélèvements originaux (sérum virémique ou groupe de moustiques infectés), ainsi que les souches virales ayant pu être cultivées, doivent être conservés pour des études ultérieures. L'isolement du virus à partir de cas suspects de DH est important et il est possible de contacter l'OMS ou ses Centres collaborateurs dont la liste figure à l'annexe 6 afin de demander aide et conseils pour ce qui concerne les méthodes d'isolement, la conservation et le transport du virus de la dengue (voir également chapitre 4).

Elaboration de plans d'urgence en cas d'épidémie

L'établissement de plans d'urgence doit passer par l'estimation du nombre de personnes à risque, la détermination des quantités de matériel (y compris le nombre de lits d'hôpital et d'unités de soins intensifs), de produits et de personnel nécessaires pour la lutte antivectorielle et la prise en charge des malades (annexe 8), et l'établissement de dossiers concernant l'origine de ces ressources. A ces efforts devra s'ajouter la formation clinique des médecins, du personnel infirmier et des techniciens de laboratoire à la prise en charge des malades atteints de dengue (voir chapitre 3). Le principe thérapeutique fondamental du traitement de la dengue hémorragique est un remplissage vasculaire rapide. Les hypothèses ci-après permettent d'estimer les quantités de fournitures requises en cas d'épidémie de DH:

- dans la pire des situations connues jusqu'ici (Cuba, 1981), la prévalence des sujets gravement malades ayant dû être hospitalisés avoisinait un cas pour 100 habitants;
- les malades hospitalisés ont en général besoin d'un traitement intraveineux;
- environ 20% des sujets hospitalisés ont besoin d'un remplissage vasculaire à l'aide de dextran 40, d'albumine ou de plasma;
- environ 10% des malades hospitalisés ont besoin d'une transfusion sanguine.

Compte tenu de ces estimations, les fournitures nécessaires pour 10 000 habitants (100 cas possibles de DH) seraient:

- 100 cas de DH: 200–300 litres de soluté physiologique normal;
- 20 cas de DH avec hypovolémie: 20 litres d'un succédané de plasma dans des unités appropriées;
- 10 cas de DH avec hémorragie: au moins 10 unités de sang total.

En ville, la plupart des hôpitaux disposent de ces quantités en stock. On procédera aux ajustements nécessaires pour que la population à risque d'une région donnée soit approvisionnée et que le réapprovisionnement puisse être fait en temps utile en cas d'épidémie.

Lutte contre la dengue hémorragique

Pour lutter contre les flambées de DH, il faut mener deux opérations en même temps: plan d'urgence contre les moustiques et traitement des malades à l'hôpital.

Plan d'urgence contre les moustiques

Les mesures suivantes devront être prises immédiatement dès que l'on soupçonne une flambée de dengue hémorragique:

- Lancer une campagne d'information du public en insistant sur les caractéristiques épidémiologiques de base de la dengue et de la DH et les mesures que chacun peut prendre pour diminuer le risque d'infection, par exemple les mesures de protection individuelle, l'utilisation d'insecticides en

aérosol à usage domestique, les efforts visant à réduire le nombre de gîtes larvaires à domicile et dans le voisinage.

- Définir le périmètre géographique atteint afin de déterminer l'ampleur des opérations de pulvérisation d'insecticide nécessaire. A cette fin, les cas présumés de dengue et de DH devront être confirmés au laboratoire par l'analyse sérologique de sérums appariés.
- Dresser l'inventaire des emplacements et des quantités de pesticides utilisables, ainsi que du matériel disponible pour les épandages (voir annexe 8).

Les opérations de démoustication sont décrites au chapitre 5. L'objectif de ces mesures consiste à éliminer les moustiques infectés et à interrompre le cycle de transmission en maintenant les populations de moustiques à des niveaux extrêmement bas pendant toute la durée nécessaire pour que les sujets virémiques puissent se rétablir. Il peut s'avérer impossible de juguler une épidémie si toutes les populations d'*Aedes aegypti* adultes ne peuvent être suffisamment détruites. Néanmoins, une réduction durable des populations de vecteurs aura inévitablement pour résultat une diminution du nombre de cas de la maladie.

Prise en charge clinique

Aspects organisationnels

Il convient de mettre sur pied un comité d'organisation ou de coordination composé d'administrateurs, d'épidémiologistes, de cliniciens, d'entomologistes et de spécialistes des laboratoires de virologie. Il appartiendra normalement au ministère de la santé de créer ce comité. Celui-ci devra:

- mettre au point et diffuser des protocoles de diagnostic clinique et de traitement de la DH/DSC;
- préparer et diffuser du matériel d'information sur la DH/DSC destiné aux personnels de santé, au grand public et à la presse;
- planifier et exécuter des programmes de formation à l'intention des agents de santé et des auxiliaires médicaux (par exemple, personnel hospitalier, étudiants en médecine, personnel infirmier et techniciens de laboratoire);
- déterminer les besoins en solutions de remplissage, médicaments, produits sanguins, matériel de soins intensifs, matériels de formation et moyens de transport des malades;
- contrôler l'utilisation des fournitures et les résultats des programmes de soins cliniques (quotidiennement, le cas échéant);
- coordonner les recherches cliniques sur la DH/DSC pendant toute flambée.

Dans les hôpitaux, il peut être nécessaire de différer les interventions programmées et autres soins non urgents de façon à dégager des lits pour les soins intensifs aux malades atteints de DH/DSC. Même si elle est modérée, comme cela a été le cas au Venezuela en 1989–1990, une flambée de DH peut peser de façon non négligeable sur le système de santé, en particulier si l'on n'a pas mis en œuvre un plan d'urgence efficace. Il peut s'avérer nécessaire de transformer des écoles ou d'autres établissements en hôpitaux, comme cela a été

fait à Cuba en 1981, mais on n'envisagera ce genre de solution que si l'on dispose du personnel médical et d'un laboratoire capable de mesurer l'hématocrite et de faire une numération plaquettaire, ces données étant indispensables pour la réussite du traitement des malades atteints de DH.

Tri des malades

En cas d'épidémie, les services de soins ambulatoires et les hôpitaux sont parfois débordés et le personnel médical risque rapidement de ne plus pouvoir faire face. Dans ces conditions, il ne faut admettre que les personnes qui ont réellement besoin d'être soignées à l'hôpital (voir les arbres décisionnels des annexes 3 et 4). Un état fébrile et un signe du lacet positif suffisent à faire soupçonner une dengue hémorragique. Dans la mesure du possible, on déterminera l'hématocrite et la numération plaquettaire dans le service des consultations externes. Les malades accusant une thrombopénie et une élévation de l'hématocrite pourront être dirigés vers un service de réhydratation ou, si l'on soupçonne une défaillance circulatoire, seront hospitalisés (voir chapitre 3). Si un sujet moins gravement malade habite loin de l'hôpital et ne peut être pris en charge près de chez lui, il faudra l'hospitaliser. En ce qui concerne les malades qui peuvent être traités en ambulatoire, il faut bien leur faire comprendre, ainsi qu' à leurs parents ou aux personnes qui s'en occupent, qu'une hospitalisation rapide s'impose si l'on constate de l'agitation, un état léthargique, des douleurs abdominales aiguës, une oligurie ou une cyanose circumbuccale.

Le personnel paramédical pourra également procéder au tri des malades si on lui a appris à le faire. L'assistance d'un laboratoire compétent est souhaitable, mais, à défaut, l'état des malades sera évalué par un examen physique — refroidissement des extrémités, congestion de la peau, cyanose circumbuccale et pouls rapide indiquent la nécessité d'une hospitalisation. Dans la mesure du possible, les malades qui ont été hospitalisés devront rester en observation ou avertis qu'ils doivent rester à proximité de l'hôpital pendant les deux jours suivant la défervescence.

Prévention des flambées de dengue hémorragique

La prévention des flambées de DH repose sur la lutte antivectorielle (voir chapitre 5), puisqu'on ne dispose pas encore d'un vaccin. Actuellement, la seule façon d'éviter une infection par le virus de la dengue consiste à éviter d'être piqué par un moustique infecté.

Une approche élargie visant à la prévention de la dengue hémorragique suppose l'intégration des mesures décrites dans les chapitres précédents. Un tel programme associerait au moins deux des éléments suivants:

- surveillance et traitement de la maladie, de façon centralisée ou, au contraire, en s'appuyant sur les systèmes de soins de santé locaux;
- surveillance des moustiques et lutte antivectorielle associant l'aménagement de l'environnement et la lutte chimique et biologique;

- approvisionnement en eau potable, assainissement et gestion des déchets solides;
- éducation sanitaire, communication en santé publique et participation communautaire.

La transmission du virus de la dengue est souvent due à un problème de gestion de l'environnement domestique, et les membres d'une famille peuvent dans bien des cas réduire leur propre risque de contracter la dengue et la dengue hémorragique à très peu de frais, en détruisant les habitats larvaires et en luttant contre les moustiques adultes à l'aide d'écrans fixés sur les portes et fenêtres, et de pulvérisations spatiales d'insecticides dans l'habitation. La mission des autorités de santé publique se situe plutôt au niveau de la façon d'amener une communauté à prendre conscience du problème, à participer à sa résolution, et à acquérir la capacité et la motivation nécessaires pour prévenir et combattre la dengue.

Echange d'informations

L'échange d'informations est indispensable si l'on veut prévenir et combattre les flambées de dengue et de DH. Les rapports épidémiologiques, les résultats d'études cliniques, les comptes rendus d'isolement du virus de la dengue (avec origine et date), les enquêtes entomologiques sur les vecteurs de la dengue, le détail des mesures de lutte en cours ou prévues, les nouveautés en matière d'insecticides et de matériel d'épandage et autres renseignements utiles sont publiés dans le *Dengue Bulletin* du Bureau régional de l'OMS pour l'Asie du Sud-Est, le *Dengue surveillance summary* des Centers for Disease Control and Prevention (à Porto Rico), l'*Epidemiological Bulletin* du Bureau régional de l'OMS pour les Amériques et le *Relevé épidémiologique hebdomadaire* de l'OMS. On trouvera à l'annexe 8 les adresses des bureaux d'édition.

On met actuellement l'accent sur la surveillance et la notification des cas de dengue et de DH, de façon à permettre une meilleure estimation du fardeau que représentent ces maladies au niveau mondial. L'échange de ce type d'informations est vivement recommandé.

CHAPITRE 7

Soins de santé primaires

La dengue et la dengue hémorragique sont souvent, mais pas exclusivement, associées à l'absence d'assainissement de l'environnement, à de mauvaises conditions de logement et à l'insuffisance de l'approvisionnement en eau. Dans de telles conditions, il faut indiquer aux communautés les mesures à prendre pour prévenir et combattre la maladie. Le diagnostic et la prise en charge de la DH, ainsi que la lutte contre les flambées, pourraient faire partie des problèmes auxquels les agents de soins de santé primaires sont capables de faire face. La maladie a tendance à se propager des grandes villes vers les villes moyennes et les villages infestés par des moustiques vecteurs. La participation communautaire à la lutte antivectorielle permet de réduire la transmission de la maladie. En outre, le fait de procéder à un remplissage vasculaire dès le déclenchement de la maladie permet d'abaisser sensiblement le taux de létalité de la DH. Le transfert vers un hôpital bien équipé n'est pas toujours possible; par conséquent, les agents de soins de santé, en particulier dans les régions rurales, doivent être à même de diagnostiquer précocement et de prendre en charge les malades chez qui une DH est suspectée.

Identification des cas de dengue hémorragique

On soupçonnera une flambée de dengue hémorragique dans la communauté lorsque:

- des enfants présentent une maladie fébrile non diagnostiquée, caractérisée par une forte fièvre présentant ou non des pics pendant 2 à 7 jours;
- des malades présentent des pétéchies, des saignements de nez ou des gencives, une hématémèse ou un méléna;
- la maladie persiste malgré la baisse de la fièvre et l'état général des malades se détériore: peau moite, extrémités froides et moites, somnolence ou agitation;
- des décès inexpliqués dus à un état de choc avec ou sans hémorragie se produisent dans la semaine qui suit l'apparition d'une maladie fébrile aiguë.

Le premier pas vers une participation communautaire à la lutte contre la dengue hémorragique consiste à apprendre aux parents qu'il faut rapidement consulter un médecin pour leurs enfants afin d'éviter le risque de maladie grave ou de décès. Il faut donc les encourager à emmener rapidement leurs enfants se faire soigner et leur apprendre à reconnaître les symptômes

évocateurs d'une dengue hémorragique, en particulier une forte fièvre durant 2 à 7 jours pouvant être accompagnée d'anorexie, de nausées, de vomissements, de douleurs abdominales et suivie de signes d'hémorragie (persistance de taches rouges sur la peau ou dans le nez, saignement gingival, vomissements ayant l'aspect du marc de café ou selles foncées). Avant tout, ils doivent être capables de reconnaître les signes précoces de choc — enfant toujours malade en dépit d'une baisse de la fièvre, peau froide et moite, agitation ou somnolence.

Prise en charge des malades

On trouvera dans le chapitre 3 tous les détails relatifs au traitement de la DH; mais en ce qui concerne les soins de santé primaires, les principes de traitement suivants peuvent être appliqués:

- Une forte fièvre doit être soignée par des enveloppements froids et par l'administration appropriée de paracétamol. (L'acide acétylsalicylique (aspirine) et les autres salicylés sont à proscrire car ils peuvent entraîner des hémorragies et provoquer une irritation gastrique et une acidose.)
- On instituera une réhydratation orale dès le début de l'épisode fébrile.
- Le malade doit être immédiatement transféré à l'hôpital s'il présente des signes d'hémorragie.
- Si la fièvre tombe brusquement, si les extrémités se refroidissent, ou si le malade est agité, il faut le transférer rapidement à l'hôpital ou dans un centre de santé pour le mettre sous perfusion intraveineuse. Si le transfert est impossible, on poursuivra la réhydratation orale jusqu'à ce que le malade ait un débit urinaire normal et que sa peau se réchauffe.

Recueil de prélèvements pour examen au laboratoire

Dès l'apparition des premiers cas suspects, on cherchera à obtenir la preuve que la flambée est provoquée par le virus de la dengue. Comme indiqué au chapitre 4, des prélèvements de sang devront être recueillis et envoyés à un laboratoire spécialisé, accompagnés des données cliniques.

Le dépistage des cas et le recueil des prélèvements seront facilités si un membre de la communauté a été désigné comme «correspondant sanitaire» et assure la liaison entre la communauté et le comité national responsable de la surveillance et de la prise en charge des cas de dengue.

Lutte antivectorielle

Les vecteurs du virus de la dengue se reproduisent à l'intérieur et aux alentours des habitations et, en principe, peuvent être combattus aussi bien par des actions individuelles que communautaires. Il convient d'adopter une approche préventive visant à étendre les efforts de lutte aux collectivités qui ne bénéficient pas habituellement d'activités organisées de lutte antivectorielle. On admettra que le vecteur est *Aedes aegypti*, qu'il se nourrit pendant la journée, se repose à l'intérieur des habitations et pond dans des récipients contenant de l'eau.

Comme on l'a dit précédemment (voir chapitre 5), les habitants peuvent jouer un rôle important dans la lutte contre les moustiques en éliminant les habitats larvaires, en utilisant des répulsifs anti-insectes, en procédant à des pulvérisations spatiales d'insecticides dans les habitations, en fixant des écrans sur les portes et fenêtres et en utilisant des moustiquaires s'ils dorment pendant la journée.

ANNEXE 1

Pays ou territoires connus pour avoir enregistré des cas de dengue ou de dengue hémorragique, par Région OMS, 1975–1996

Région africaine

Afrique du Sud[1]
Angola
Burkina Faso
Comores
Côte d'Ivoire
Ethiopie
Ghana
Guinée
Kenya
Madagascar[1]
Maurice
Mozambique
Nigéria
République-Unie de Tanzanie
Réunion
Sénégal
Seychelles
Sierra Leone
Zaïre[2]

Région des Amériques

Antigua-et-Barbuda
Aruba
Bahamas
Barbade
Belize
Bolivie
Bonaire
Brésil
Colombie
Costa Rica
Cuba
Curaçao
Dominique
El Salvador
Equateur
Etats-Unis d'Amérique
Grenade
Guadeloupe
Guatemala
Guyana
Guyane française
Haïti
Honduras
Iles Turques et Caïques
Iles Vierges britanniques
Iles Vierges (Etats-Unis d'Amérique)
Jamaïque
Martinique
Mexique
Montsérrat
Nicaragua
Panama
Paraguay
Pérou
Porto Rico
République dominicaine
Saint-Kitts-et-Nevis
Sainte-Lucie
Saint-Martin

[1] Peut-être importé.
[2] Maintenant République démocratique du Congo.

Saint-Vincent-et-Grenadines
Suriname
Trinité-et-Tobago
Venezuela

Région de l'Asie du Sud-Est

Bangladesh
Inde
Indonésie
Maldives
Myanmar
Sri Lanka
Thaïlande

Région de la Méditerranée orientale

Arabie saoudite
Djibouti
Pakistan
Somalie
Soudan

Région du Pacifique occidental

Australie
Brunéi Darussalam
Cambodge
Chine
Fidji
Guam
Iles Cook
Iles Marshall
Iles Salomon
Iles Wallis et Futuna
Kiribati
Malaisie
Nauru
Niue
Nouvelle-Calédonie
Nouvelle-Zélande
Palaos
Papouasie-Nouvelle-Guinée
Philippines
Polynésie française
République démocratique populaire lao
Samoa
Singapour
Tokelau
Tonga
Tuvalu
Vanuatu
Viet Nam

[1] Peut-être importé.

ANNEXE 2

Fiche journalière d'enregistrement pour la dengue hémorragique

Nom: ..... Age ..... Sexe ..... N° de l'hôpital .....

Poids à l'admission: .....

Adresse: .....

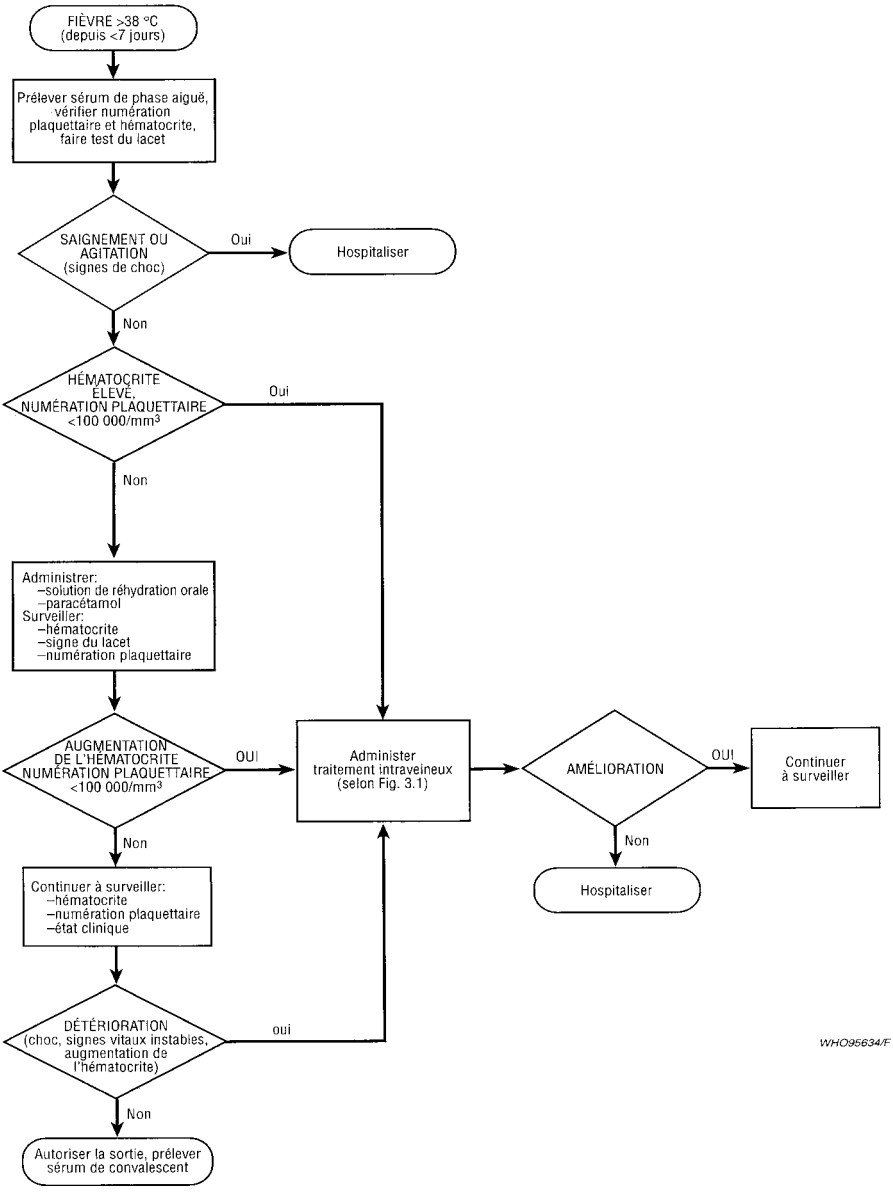
Date d'hospitalisation: .....

Jour de maladie[a]	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Temp. max. (°C)													
Pouls/tension artérielle													
Signe du lacet													
Pétéchies													
Purpura/ecchymoses													
Epistaxis													
Hématémèse/méléna													
Autres saignements													
Etat de choc Refroidissement des extrémités Sueurs froides et moiteur													
Agitation													
Léthargie													
Signes cardio-respiratoires													
Eruption cutanée													
Ganglions lymphatiques													
Autres signes													
Hématocrite (milliers)													
Plaquettes (fraction de volume)													

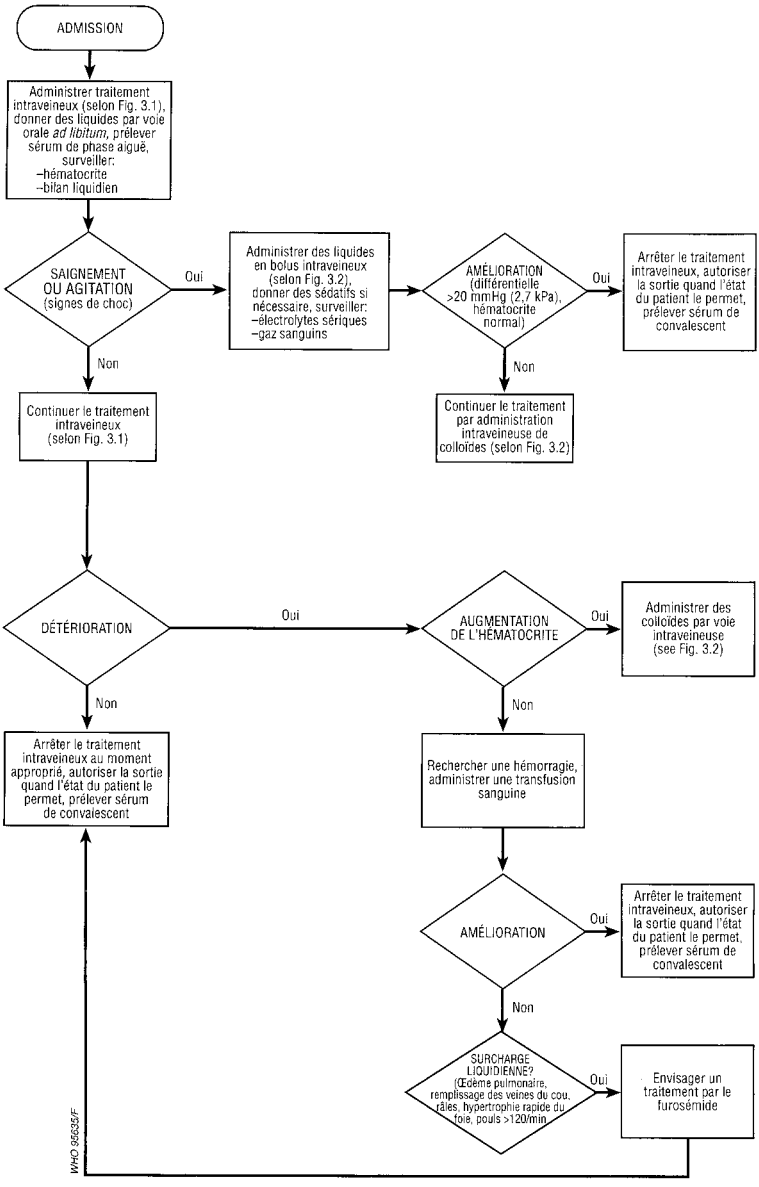
[a] Entourer le jour de l'hospitalisation.

Jour de maladie[a]	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Numération leucocytaire													
Neutrophiles													
Lymphocytes/ lymphocytes atypiques													
Sang pour culture/sérologie Phase aiguë Convalescence													
Traitement Soluté physiologique Ringer-lactate Plasma Succédané de plasma Sang Divers													

ANNEXE 3
Arbre décisionnel relatif aux soins ambulatoires



ANNEXE 4
Arbre décisionnel relatif aux soins hospitaliers


ADMISSION
Administrer traitement intraveineux (selon Fig. 3.1), donner des liquides par voie orale *ad libitum*, prélever sérum de phase aiguë, surveiller:
–hématocrite
–bilan liquidien
SAIGNEMENT OU AGITATION (signes de choc)
Oui
Administrer des liquides en bolus intraveineux (selon Fig. 3.2), donner des sédatifs si nécessaire, surveiller:
–électrolytes sériques
–gaz sanguins
AMÉLIORATION (différentielle >20 mmHg (2,7 kPa), hématocrite normal)
Oui
Arrêter le traitement intraveineux, autoriser la sortie quand l'état du patient le permet, prélever sérum de convalescent
Non
Continuer le traitement par administration intraveineuse de colloïdes (selon Fig. 3.2)
Non
Continuer le traitement intraveineux (selon Fig. 3.1)
DÉTÉRIORATION
Oui
AUGMENTATION DE L'HÉMATOCRITE
Oui
Administrer des colloïdes par voie intraveineuse (see Fig. 3.2)
Non
Arrêter le traitement intraveineux au moment approprié, autoriser la sortie quand l'état du patient le permet, prélever sérum de convalescent
Non
Rechercher une hémorragie, administrer une transfusion sanguine
AMÉLIORATION
Oui
Arrêter le traitement intraveineux, autoriser la sortie quand l'état du patient le permet, prélever sérum de convalescent
Non
SURCHARGE LIQUIDIENNE? (Œdème pulmonaire, remplissage des veines du cou, râles, hypertrophie rapide du foie, pouls >120/min
Oui
Envisager un traitement par le furosémide
WHO 95635/F

ANNEXE 5

Fiche de demande d'analyse au laboratoire des arbovirus (examen sur papier-filtre)

(page 1)

Nom du malade _____ N° de l'hôpital _____ Adresse _____ Nom de l'hôpital _____ Age _____ Sexe _____
Médecin _____ Date d'admission _____ Motif de l'admission _____ Date du début de la maladie _____

Observations cliniques: 1. Fièvre _____ °C (max.). Durée _____ jours
2. Signe du lacet _____ Pétéchies _____ Epistaxis _____ Hématémèse/méléna _____
Autes saignements (les décrire) _____
3. Hépatomégalie _____ (cm au rebord costal droit). Sensibilité à la palpation _____
4. Etat de choc _____ Tension artérielle _____ mmHg ou kPa. Pouls _____ /min.
Agitation/léthargie _____ Refroidissement des extrémités/du corps _____

Résultats de laboratoire:
Plaquettes (milliers) _____ /mm^3(le _____ e jour de maladie).
Hématocrite _____ (max.) _____ (min.)

Echantillon de sang

(Phase aiguë)
Hospitalisation
Date _____

Sortie d'hôpital
Date _____

Convalescence
Date _____

Mode d'emploi: Compléter les deux pages de la formule avec les résultats cliniques. Bien imbiber les disques de papier-filtre de telle sorte que la tache recouvre totalement le verso puis les attacher à la formule. Prélever des échantillons sur tous les malades à l'admission et à la sortie. Si le malade ne revient pas pour prélèvement de l'échantillon de convalescence, envoyer la formule par la poste dans un délai d'une semaine après la sortie.

ANNEXE 5 (*suite*)

Fiche de résultats de l'analyse par le laboratoire des arbovirus (examen sur papier-filtre)

(page 2)

Date _____

Destinataire: Médecin _____ Hôpital _____ Adresse _____ Malade _____ N° de l'hôpital _____

Observations cliniques: 1. Fièvre _____ °C (max.). Durée _____ jours
2. Signe du lacet _____ Pétéchies _____ Epistaxis _____ Hématémèse/méléna _____
Autes saignements (les décrire) _____
3. Hépatomégalie _____ (cm au rebord costal droit). Sensibilité à la palpation _____
4. Etat de choc _____ Tension artérielle _____ mmHg ou kPa. Pouls _____ /min.
Agitation/léthargie _____ Refroidissement des extrémités/du corps _____

Résultats de laboratoire:
Plaquettes (milliers) _____ /mm^3(le _____ e jour de maladie).
Hématocrite _____ (max.) _____ (min.)

Dates des échantillons

_____
_____
_____

Sérologie

Interprétation

ESPACE À COMPLÉTER SEULEMENT PAR LE LABORATOIRE

ANNEXE 6
Centres collaborateurs de l'OMS

Afrique du Sud
National Institute for Virology, Special Pathogens Unit, Private Bag X4, Sandringham 2131, Zaloska 4. Télécopie: (+27) 11 8820596.

Allemagne
Institut für Molekulare Genetik, Universität Heidelberg, 203 Im Neuenheimer Feld, 69120 Heidelberg. Télécopie: (+49) 6221 545678.

Argentine
Institute Nacional de Enfermedades Virales Humanas «Dr Julio Isidro Maiztegui», Casilla de Correo 195, 2700 Pergamino. Télécopie: (+54) 477 7733045.

Australie
Queensland University of Technology, 2 George Street, GPO Fox 2434, Brisbane, Queensland 4072. Télécopie: (+61) 7 8641534.

Brésil
Instituto Evandro Chagas , c/o Fundacao SESP, Caixo Postal 1530, Belem. Télécopie: (+55) 91 2261284.

Canada
Laboratory Centre for Disease Control, Health Protection Branch, Tunney's Pasture, Ottawa, Ontario K1A OL2. Télécopie: (+1) 613 9540207.

Cuba
Instituto de Medecina Tropical «Pedro Kouri», Apartado 61, Marianao 13, Ciudad de La Habana. Télécopie: (+ 53) 7 21957.

Etats-Unis d'Amérique
Division of Vector-borne Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, P.O. Box 2087, Fort Collins, CO 80522.
Télécopie: (+1) 303 2216428.

Department of Epidemiology and Public Health, Yale University School of Medicine, 60 College Street, P.O. Box 208034, New Haven,
CT 06520–8034. Télécopie: (+1) 203 7854782.

Special Pathogens Branch, Division of Viral and Rickettsial Diseases, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, 1600 Clifton Road NE, Atlanta, GA 30333. Télécopie: (+1) 404 6391118.

Center for Tropical Diseases, University of Texas Medical Branch, Galveston, TX 77555–0609. Télécopie: (+1) 409 7472429.

U.S. Army Medical Institute of Infectious Diseases, Fort Detrick, MD, 21702. Télécopie: (+1) 301 6194625.

Fédération de Russie
Institut Ivanovsky de Virologie, Département des Arbovirus, 16 rue Gamaleya, 123098 Moscou. Télécopie: (+7) 095 1907485.

Institut de la Poliomyélite et des Encéphalites vivales, Académie des Sciences Médicales de Russie, 142782 Moscou. Télécopie: (+7) 095 1310012.

Finlande
Department of Virology, Haartman Institute, University of Helsinki, P.O. Box 21, Helsinki. Télécopie: (+358) 0 94346491.

France
Centre National de Référence pour les Fièvres Hémorragiques et les Arbovirus, Institut Pasteur, 25 rue du Dr Roux, 75724 Paris Cedex 15.
Télécopie: (+33) 1 40613151.

Grèce
Université aristotélicienne de Thessalonique, Ecole de Médecine, Département de Microbiologie, 54006 Thessalonique. Télécopie: (+30) 31 999149.

Inde
National Institute of Virology, 20-A Ambedkar Road, P.O. Box 11, Pune 411001. Télécopie: (+91) 212 622669.

Italie
Laboratoire de Virologie, Unité des Arbovirus, Istituto Superiore de Sanitá, 299 Viale Regina Elena, 00161 Rome. Télécopie: (+39) 6 49902082.

Japon
Institute of Tropical Medicine, Department of Virology, Nagasaki University, 12–4 Sakamoto-Machi, 852 Nagasaki. Télécopie: (+81) 958 476607.

Kenya
Kenya Medical Research Institute, Mbagathi Road, P.O. Box 54628, Nairobi. Télécopie: (+254) 2 725950.

Malaisie
Department of Medical Microbiology, University of Malaya, Kuala Lumpur 59100. Télécopie: (+60) 3 7557740.

Nigéria
Department of Virology, College of Medicine, University of Ibadan, Ibadan. Télécopie: (+234) 2 413545.

Ouganda
Ouganda Virus Research Institute, P.O. Box 49, Entebbe.
Télécopie: (+256) 42 20631.

Pays-Bas
Department of Virology, Erasmus University Rotterdam, P.O. Box 1738, 3000 DR Rotterdam. Télécopie: (+31) 10 4365145.

Porto Rico
San Juan Laboratories, Centers for Disease Control and Prevention, 2 Calle Casia, 00921–3200 San Juan. Télécopie: (+1) 809 7666596.

République centrafricaine
Institut Pasteur de Bangui, Boîte postale 923, Bangui. Télécopie: (+236) 610109.

Royaume-Uni
Division of Pathology, Public Health Laboratory Service, Centre for Applied Microbiology and Research, Porton Down, Salisbury, Wiltshire SPA OJC. Télécopie: (+44) 1980 612731.

Sénégal
Institut Pasteur de Dakar, 36 Avenue Pasteur, Dakar. Télécopie: (+221) 238772.

Slovaquie
Institute of Virology, Slovak Academy of Sciences, 9 Dubravska Cesta, 84246 Bratislava. Télécopie:(+42) 7 374284.

Slovénie
Medical Faculty of Ljubljana, Institute of Microbiology, 4 Zaloska, 1105 Ljubljana. Télécopie: (+386) 61 302895.

Suède
Swedish Institute for Infectious Disease Control, Lundagatan 2, Sona, 10521 Stockholm. Télécopie: (+46) 8 7356615.

Centres collaborateurs OMS pour les Maladies nouvelles, émegentes et réémergentes

Australie
University of Western Australia, Queen Elizabeth II Medical Centre, Nedlands, Western Australia 6090. Télécopie: (+61) 7 33654620.

Indonésie
U.S. Naval Medical Research Unit N° 2, NAMRU-2 Laboratory, Kotak Pos 226, Jakarta Pusat 10570. Télécopie: (+62) 21 4244507.

Centre collaborateur OMS pour la Prise en charge des cas de dengue/DH/DSC

Thaïlande
Queen Sirikit National Institute of Child Health, 420/8 Rajvithi Road, Bangkok 10400, Thaïlande. Télécopie: (+66) 2 2457580.

ANNEXE 7

Fiche de notification des cas de dengue hémorragique

Pour la période du ..... au .....

Pays/département/ville .....

Avec choc								Sans choc							
Nombre de cas présumés				Nombre de décès				Nombre de cas présumés				Nombre de décès			
<15 ans		>15 ans		<15 ans		>15 ans		<15 ans		>15 ans		<15 ans		>15 ans	
M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F

Date ..... Signature .....

ANNEXE 8

Dengue hémorragique: liste de contrôle pour la prise en charge des flambées, la surveillance et la notification

Prise en charge des malades

- lits d'hôpitaux et installations de soins intensifs
- liquides pour administration intraveineuse
  - soluté physiologique
  - Ringer-lactate
  - bicarbonate de sodium à 0,167 mol/l
- liquides colloïdaux (un ou plusieurs des suivants)
  - plasma, frais congelé ou sec
  - fraction protéique plasmatique humaine, à 5%
  - dextran–40
  - autres succédanés du plasma
  - produits sanguins
  - sang total
  - concentré de plaquettes
- solution de réhydratation orale (voir page 25)
- paracétamol
- hydrate de chloral
- furosémide

Laboratoire

- matériel pour prélèvement de sang
- récipients à échantillons ou papier-filtre
- centrifugeuse pour hématocrite
- matériel pour numération plaquettaire
- matériel pour la conservation du sérum ou du plasma
  - congélateur à -20 °C pour échantillons sérologiques
  - congélateur à -70 °C (ou azote liquide) pour échantillons destinés à l'isolement du virus
- matériel pour l'expédition des échantillons (consulter le laboratoire de virologie local ou régional)

Moyens de lutte

- pesticides contre les moustiques adultes
  - formulation VUF d'un insecticide rémanent pour pulvérisations spatiales

- matériel de pulvérisation
  - générateur d'aérosols ou nébuliseur thermique à volume ultra faible monté sur véhicule
  - brumisateur dorsal avec buse VUF
  - générateur de brouillard type «swing-fog»
- moustiquaires pour les hôpitaux
- larvicides (par exemple téméphos à 1% en granulés à noyau de sable)
- pondoirs-pièges (pots et baguettes)
- matériel d'éducation et d'information
  - affiches, brochures, films, cassettes de diapositives, bandes vidéo, articles pour journaux, radio et télévision, etc.

Surveillance

- fiches de notification (annexe 7)
- fiches de demande d'analyse au laboratoire des arbovirus (annexe 5)
- noms, adresses, numéros de téléphone
  - épidémiologiste local ou national
  - administrateur de santé publique local ou national
  - directeur du laboratoire de virologie local ou national
  - directeur local ou national de la lutte antivectorielle
- noms et adresses des autorités de santé publique nationales et internationales compétentes
- adresses pour la notification des cas ou des flambées

  Rédacteur en chef, *Relevé épidémiologique hebdomadaire*
  Organisation mondiale de la Santé
  1211 Genève 27
  Suisse

  Editor, *Dengue bulletin*
  WHO Regional Office for South-East Asia
  World Health House
  New Delhi House
  New Delhi 110002
  Inde

  Editor, *Epidemiological Bulletin*
  Epidemiology Coordination
  Pan American Health Organization,
  525 23rd Street, N. W.
  Washington, DC, 20037
  Etats-Unis d'Amérique

  Editor, *Dengue Surveillance Summary*
  San Juan Laboratories
  Centers for Disease Control and Prevention
  2 calle Casia
  San Juan, Porto Rico 00921

BIBLIOGRAPHIE OMS THÉMATIQUE

*Prix en CHF**

La lutte antivectorielle - Méthodes à usage individuel et communautaire
sous la direction de J. A. Rozendaal
Version française en préparation — 132.—

Guidelines for dengue surveillance and mosquito control
Western Pacific Education in Action Series, N° 8
1995 (112 pages) — 10.—

Lutte contre les vecteurs du paludisme et autres maladies transmises par des moustiques
Rapport d'un groupe d'étude de l'OMS
OMS, Série de rapports techniques N° 857
1995 (103 pages) — 15.—

Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: guidelines for prevention and control
PAHO Scientific Publication, N° 548
1994 (103 pages) — 40.—

Monograph on dengue/dengue haemorrhagic fever
compiled by P. Thongcharoen
WHO Regional Publications, South-East Asia Series, N° 22
1993 (172 pages) — 15.—

Matériel de lutte contre les vecteurs, 3e édition
1991 (vii + 323 pages) — 51.—

Matériel d'application des pesticides pour la lutte antivectorielle
Douzième rapport du Comité OMS d'experts de la biologie des vecteurs et de la lutte antivectorielle
OMS, Série de rapports techniques N° 791
1990 (58 pages) — 8.—

Fièvres hémorragiques virales
Rapport d'un Comité d'experts de l'OMS
OMS, Série de rapports techniques N° 721
1985 (141 pages) — 10.—

Maladies virales transmises par les arthropodes et les rongeurs
Rapport d'un groupe scientifique de l'OMS
OMS, Série de rapports techniques N° 719
1985 (128 pages) — 10.—

Pour plus de détails sur ces ouvrages et sur les autres publications de l'Organisation mondiale de la Santé, s'adresser au Service Distribution et Vente, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse

* Les prix consentis dans les pays en développement représentent 70% des prix indiqués

La dengue, en particulier sous sa forme hémorragique, figure parmi les plus importantes des maladies nouvelles et émergentes par son impact sur la santé publique. On estime à environ 20 millions par an le nombre de personnes qui sont infectées par le virus de la dengue, et dont environ 24 000, pour la plupart des enfants, décèdent. Cependant, un traitement approprié administré à temps peut réduire de façon significative la gravité de la maladie et empêcher la plupart de ces décès. De plus, des mesures simples et économiques, applicables dans chaque habitation, peuvent interrompre le cycle reproductif du moustique vecteur et réduire la transmission du virus.

En 1986, l'OMS a publié un guide sur la dengue hémorragique consacré au diagnostic, au traitement et aux moyens de lutte, qui s'est révélé particulièrement utile sur le terrain et au laboratoire. Depuis, l'intensification des efforts entrepris à l'échelle mondiale contre cette maladie a accru la nécessité d'un guide pratique, utilisable à l'échelle mondiale pour le travail de terrain et de laboratoire. Cette deuxième édition du "livre rouge" de 1986 répond au besoin de recommandations actualisées pour le diagnostic et le traitement de la dengue ainsi que pour les activités de surveillance, de prévention et de lutte. Basée pour l'essentiel sur l'édition originale, cette révision tient compte des acquisitions récentes concernant l'expérience et la connaissance de la maladie, notamment dans le domaine des méthodes de diagnostic de laboratoire, de la surveillance des vecteurs et de la lutte antivectorielle. Les agents de santé, le personnel de laboratoire, les responsables de la santé publique et les acteurs de la lutte antivectorielle continueront à y voir une source autorisée de recommandations pratiques.

Prix : CHF 26.–
Prix dans les pays en développement : CHF 18.20
ISBN 92 4 254500 7